

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 06228169 A

(43) Date of publication of application: 16.08.94

(51) Int. Cl

C07F 9/09
C07F 9/6574
// A61K 31/665
A61K 37/22

(21) Application number: 05040657

(71) Applicant: SAGAMI CHEM RES CENTER

(22) Date of filing: 05.02.93

(72) Inventor: KOBAYASHI SUSUMU
IMAI NOBUYUKI
SHINAGAWA RUMI
TAKAHASHI HIDEYORI

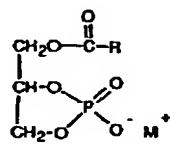
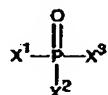
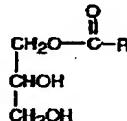
(54) PRODUCTION OF 1-O-ACYLGLYCEROL
2,3-PHOSPHATE

(57) Abstract:

PURPOSE: To efficiently obtain the subject compound useful as an antitumor agent, etc., in high yield by reacting a specific acylglycerol with a specified phosphorylating agent and hydrolyzing the resultant compound.

CONSTITUTION: A 1-O-acylglycerol of formula I (R is 1-30C alkyl or 2-30C alkenyl) is made to react with a phosphorylating agent such as p-nitrophenyl dichlorophosphate of formula II [X¹ is halogen, imidazolyl or triazolyl; X² is halogen, imidazolyl, triazolyl, (substituted)phenoxy, etc.; X³ is imidazolyl, triazolyl, (substituted)phenoxy, (substituted)alkoxy, etc.] and the resultant compound is then hydrolyzed to afford the objective compound of formula III [M is H, alkaline (earth) metal, etc.].

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-228169

(43)公開日 平成6年(1994)8月16日

(51)Int.Cl.
C 07 F 9/09
9/6574
// A 61 K 31/665
37/22

識別記号
K 9155-4H
Z 9155-4H
ADU 8314-4C
8314-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数2 FD (全31頁)

(21)出願番号 特願平5-40657
(22)出願日 平成5年(1993)2月5日

(71)出願人 000173762
財団法人相模中央化学研究所
東京都千代田区丸の内1丁目11番1号
(72)発明者 小林 進
東京都目黒区中根2-2-7
(72)発明者 今井 信行
神奈川県相模原市西大沼4-4-1
(72)発明者 品川 留美
神奈川県川崎市高津区新作5-14-3
(72)発明者 高橋 秀依
神奈川県相模原市御園2-10-17

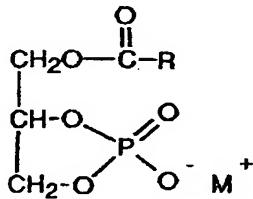
(54)【発明の名称】 1-O-アシルグリセロール2, 3-ホスフェートの製造法

(57)【要約】

【目的】 1-O-アシルグリセロール2, 3-ホスフェートの製造法、とくに、強力なDNAポリメラーゼ α 阻害作用を有するグリセロリン脂質PHYLPAの簡便な製造法を提供する。

【構成】 1-O-アシルグリセロールに、特定のリン酸化剤を作用させ、ついで加水分解することからなる、下記一般式

【化1】



土類金属原子、または置換もしくは無置換アンモニウム基を表わす)で表わされる1-O-アシルグリセロール2, 3-ホスフェートの製造法、並びにその製造中間体。

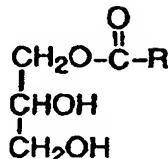
(式中、Rは炭素数1~30の直鎖状もしくは分枝状アルキル基または炭素数2~30の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基を表わし、そのアルキル基またはアルケニル基はシクロアルカン環もしくは芳香環を含んでもよく、Mは水素原子、アルカリ金属原子もしくはアルカリ

1

【特許請求の範囲】

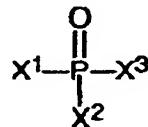
【請求項1】 下記一般式

(化1)



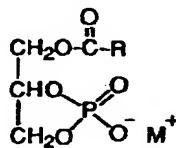
(式中、Rは炭素数1～30の直鎖状もしくは分枝状アルキル基または炭素数2～30の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基を表わし、そのアルキル基またはアルケニル基はシクロアルカン環もしくは芳香環を含んでいてよい)で表わされる1-0-アシルグリセロールに、下記一般式

[化2]



(式中、 X^1 はハロゲン原子、イミダゾリル基、またはトリアゾリル基を表わし、 X^2 はハロゲン原子、イミダゾリル基、トリアゾリル基、置換もしくは無置換のフェノキシ基、または置換もしくは無置換のアルコキシ基を表わし、 X^3 はハロゲン原子、イミダゾリル基、トリアゾリル基、置換もしくは無置換のフェノキシ基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、または置換アミノ基を表わす)で表わされるリン酸化剤を作用させ、ついで加水分解することを特徴とする、下記一般式

【化3】



(式中、Rは炭素数1～30の直鎖状もしくは分枝状アルキル基または炭素数2～30の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基を表わし、そのアルキル基またはアルケニル基はシクロアルカン環もしくは芳香環を含んでいてもよく、Mは水素原子、アルカリ金属原子もしくはアルカリ土類金属原子、または置換もしくは無置換アンモニウム基を表わす)で表わされる1-0-アシリルグリセロール2、3-ホスフェートの製造法。

【請求項2】 リン酸化剤が、オキシ塩化リン、p-二トロフェニルジクロロホスフェート、(2-クロロメチル-4-ニトロフェニル)ジクロロホスフェート、ジ-1-ブチルホスホロプロミデート、ジフェニルホスホクロリデート、4-ニトロフェニルフェニルホスホクロ

ロリデート、ジベンジルホスホロクロリデート、ジ-*p*-
ニトロベンジルホスホロクロリデート、ビス(*p*-ニ
トロフェニルエチル)ホスホロクロリデート、ビス
(2, 2, 2-トリクロロエチル)ホスホロクロリデー
ト、ビス(2, 2, 2-トリクロロー-1, 1-ジメチル
エチル)ホスホロクロリデート、2-(N, N-ジメチ
ルアミノ)-4-ニトロフェニルホスホロクロリデー
ト、フェニルN-フェニルホスホラミドクロリデート、
ホスホリルトリスイミダゾリド、およびホスホリルトリ
ストリアゾリドから選択される、請求項1に記載の1-
O-アシルグリセロール2, 3-ホスフェートの製造
法。

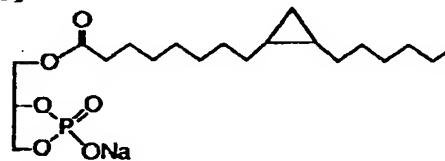
【発明の詳細な説明】

10001

【産業上の利用分野】本発明は強力なDNAポリメラーゼ α 阻害作用を有し、抗腫瘍剤としての用途が期待される、下式に示すメタノアルカノイル基を含むグリセロリン脂質PHYLPA、およびその誘導体の製造方法に関する。

20 [0002]

【化4】



[0003]

【従来の技術】優れた制癌剤の開発には、社会からの強力な要請があり、これまで多くの制癌剤が開発され実用に供されてきた。しかし、いまなお、より効果的な制癌剤の開発が望まれているのが現状であり、既知のものは異なる新規な骨格、構造を有する抗腫瘍活性化合物から、現在実用に供されている制癌剤より優れた特徴を有する制癌剤が開発される可能性は極めて大きい。グリセロリン脂質である PHYLPA (K. Murakami-Murofushi et al., J. Biol. Chem., 267, 21512 (1992).) は、1位に置換シクロプロピルアルカノイル基が結合したグリセロール環状リン酸エステルという特徴的構造をしており、まったく新しいタイプの抗腫瘍性化合物としての開発が期待される。しかしながら、これまで 1-O-アシルグリセロールから環状リン酸エステルを製造する技術は確立されていなかった。

[0004]

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、1-0-アシルグリセロール2,3-ホスフェートの製造法を確立すること、とくに、新しいタイプの抗腫瘍剤として期待されるPHYLPAおよびその誘導体を製造する方法を提供することにある。

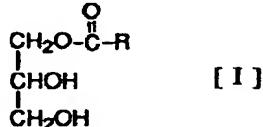
50 [0005]

【課題を解決するための手段】本発明者等は、鋭意検討した結果、1-O-アシルグリセロール誘導体に、特定のリン酸化剤を作用させることにより、目的化合物である1-O-アシルグリセロール2, 3-ホスフェートを短工程で製造しうることを見いだし、本発明を完成せざるに至った。

【0006】すなわち本発明は、一般式

【0007】

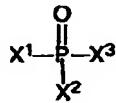
【化5】



【0008】(式中、Rは炭素数1~30の直鎖状もしくは分枝状アルキル基または炭素数2~30の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基を表わし、そのアルキル基またはアルケニル基はシクロアルカン環もしくは芳香環を含んでいてもよい)で表わされる1-O-アシルグリセロールに、下記一般式

【0009】

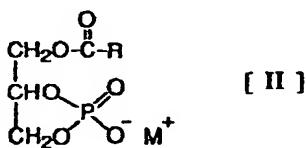
【化6】



【0010】(式中、X¹はハロゲン原子、イミダゾリル基、またはトリアゾリル基を表わし、X²はハロゲン原子、イミダゾリル基、トリアゾリル基、置換もしくは無置換のフェノキシ基、または置換もしくは無置換のアルコキシ基を表わし、X³はハロゲン原子、イミダゾリル基、トリアゾリル基、置換もしくは無置換のフェノキシ基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、または置換アミノ基を表わす)で表わされるリン酸化剤を作用させ、ついで加水分解することを特徴とする、下記一般式

【0011】

【化7】



【0012】(式中、Rは炭素数1~30の直鎖状もしくは分枝状アルキル基または炭素数2~30の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基を表わし、そのアルキル基またはアルケニル基はシクロアルカン環もしくは芳香環を含んでいてもよく、M⁺は水素原子、アルカリ金属原子もしくはアルカリ土類金属原子、または置換もしくは無置換アンモニウム基を表わす)で表わされる1-O-アシルグリセロール2, 3-ホスフェートの製造法に関する

る。

【0013】上記式中の置換基Rとしては、メチル基、エチル基、プロピル基、ヘキシル基、デシル基、ペントデシル基、オクタデシル基などのアルキル基、アリル基、ブチニル基、オクテニル基、デセニル基、ドデカジエニル基、ヘキサデカトリエニル基などのアルケニル基を例示することができる。シクロアルカン環としては、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペタン環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロヘプタン環を、芳香環としては、ベンゼン環、ナフタレン環、ビリジン環、フラン環、チオフェン環などを例示することができる。したがって、シクロアルカン環を含むアルキル基としては、シクロプロピルメチル基、シクロヘキシリルエチル基や前記PHYLLPAに含まれる8, 9-メタノペンタデシル基など、芳香環を含むアルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基、2-ペニル-5-オクチル基などを例示することができる。なお、上記のシクロアルカン環は1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、そのような例としては、オキシラン環、オキセタン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロチオフェン環、N-メチルピロリジン環などを挙げることができる。また、Mのアルカリ金属原子としてはナトリウム、カリウムなどを、アルカリ土類金属原子としてはマグネシウム、カルシウムなどを例示することができ、置換アンモニウム基としてはブチルアンモニウム基、トリエチルアンモニウム基、テトラメチルアンモニウム基などを例示することができる。

【0014】また、上記のリン酸化剤における置換基X¹、X²、X³において、ハロゲン原子としては、塩素原子および臭素原子が好ましく、フェノキシ基上の置換基としてはニトロ基およびハロゲン原子が好ましく、アルコキシ基上の置換基としてはフェニル基、p-ニトロフェニル基、ハロゲン原子などが好ましい。リン酸化剤の具体例として、オキシ塩化リン、p-ニトロフェニルジクロロホスフェート、(2-クロロメチル-4-ニトロフェニル)ジクロロホスフェート、ジ-1-ブチルホスホロブロミデート、ジフェニルホスホロクロリデート、4-ニトロフェニルフェニルホスホロクロリデート、ジベンジルホスホロクロリデート、ジ-p-ニトロベンジルホスホロクロリデート、ビス(p-ニトロフェニルエチル)ホスホロクロリデート、ビス(2, 2, 2-トリクロロエチル)ホスホロクロリデート、ビス(2, 2, 2-トリクロロ-1, 1-ジメチルエチル)ホスホロクロリデート、2-(N, N-ジメチルアミノ)-4-ニトロフェニルホスホロクロリデート、フェニルN-フェニルホスホラミドクロリデート、ホスホリルトリスイミダゾリド、ホスホリルトリリストリアゾリド等を挙げることができる。これらのリン酸化剤のうち、ホスホリルトリスイミダゾリド、ホスホリルトリリストリアゾリドが好ましく、後者がとくに好ましい。

【0015】リン酸化反応は、通常、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデケ-7-エン、ピリジン、ルチジン、コリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の塩基の存在下で行われる。

【0016】また、反応は一般に溶媒中で行われ、用いられる溶媒としては反応に関与しないものであれば如何なるものも使用できるが、好適にはエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ピリジン、ジメチルホルムアミドが用いられる。反応は通常-50℃から100℃で行われ、好適には-20℃から40℃で行われる。

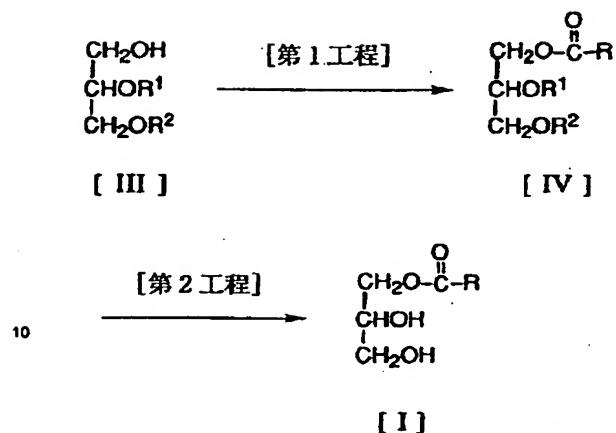
【0017】上記反応では、リン酸ハロゲン化物、リン酸トリエステル、リン酸モノイミダゾリド、リン酸モノトリアゾリドなど、用いるリン酸化剤に対応した環状リン酸エステル誘導体を第一段生成物として与える。これらを公知の方法により加水分解することで1-O-アシルグリセロール2, 3-ホスフェートを合成することができる。

【0018】リン酸化剤としてホスホリルトリリストアゾリド、塩基としてトリエチルアミンを用いた場合、ホスホリル化反応の第一段生成物としてはグリセロール2, 3-ホスフェートモノトリアゾリドが生成するが、反応溶液中に水を加えるとトリアゾリドは直ちに加水分解され、グリセロール2, 3-ホスフェートのトリエチルアンモニウム塩となる。通常の方法でトリエチルアンモニウムをイオン交換することにより所望のかチオンを有する1-O-アシルグリセロール2, 3-ホスフェートを合成することができる。

【0019】なお、本発明の製造法において原料となる、前記一般式【I】で表わされる1-O-アシルグリセロールは下記の合成工程によって製造することができる。

【0020】

【化8】



【0021】(式中、Rは炭素数1~30の直鎖状もしくは分枝状アルキル基または炭素数2~30の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基を表わし、そのアルキル基もしくはアルケニル基はシクロアルカン環もしくは芳香環を含んでいてもよく、Mは水素原子、アルカリ金属原子もしくはアルカリ土類金属原子、または置換もしくは無置換アンモニウム基を表わし、R¹、R²は同一または異なって、水酸基の保護基を表わす)

【0022】【第1工程】本工程は、式【III】で表わされる2位および3位の水酸基が保護されたグリセロールの1位水酸基をアシル化し、式【IV】で表わされる1-O-アシルグリセロール誘導体を製造するものである。

【0023】2位および3位の水酸基の保護基R¹、R²としては、アシル化工程において安定に存在し、しかも導入されたアシル基部分を損なうことなく除去できるものが選択される。そのような条件を満たす水酸基の保護基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の炭酸エ斯特系保護基；メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等の酸素置換メチル基；*t*-ブチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基等のアルキル基およびアリールメチル基；またはトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基等のシリル基；またはイソプロピリデン基、1-メチルプロピリデン基、シクロペンチリデン基、シクロヘキシリデン基、ベンジリデン基、p-メトキシベンジリデン基など隣接する二つの水酸基を一体となって保護する置換メチリデン基等が例示される。好適には、R¹とR²が一体となったイソプロピリデン基などの置換メチリデン基が用いられる。

【0024】式【III】で表わされるグリセロール誘導体の光学活性体としては、2, 3-O-イソプロピリデン-*s n*-グリセロール、1, 2-O-イソプロピリ

デニ-s-n-グリセロールなどが好適には用いられる。これらの両対掌体は、1-O-ベンジル-2, 3-O-イソプロピリデン-s-n-グリセロール、3-O-ベンジル-1, 2-O-イソプロピリデン-s-n-グリセロール、D-マンニトール、L-アラビノース、L-アスコルビン酸、L-セリン等から容易に合成することができる。

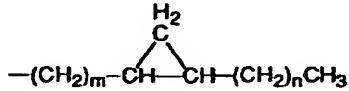
【0025】アシル化反応は、式【III】で表わされるグリセロール誘導体にトリエチルアミン、4-ジメチルアミノビリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン等の3級アミン存在下、対応するカルボン酸塩化物、カルボン酸臭化物、カルボン酸無水物を作用させる方法、または式【III】で表わされるグリセロール誘導体とカルボン酸をトリエチルアミン、4-ジメチルアミノビリジンの存在下、N, N'-ジシクロヘキシカルボジイミド、ジフェニルリン酸アジド、ジエチルアゾジカルボキシラート-トリフェニルホスフィン、ヨード2-クロロ-1-メチルビリジウム、2, 2'-ジビリジルジスルフィド-トリフェニルホスフィン、フェニルジクロロホスファイト、カルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いて縮合する方法などにより行われる。

【0026】反応は溶媒中で行われ、用いられる溶媒としては反応に関与しないものであれば如何なるものも使用できるが、好適にはエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミドが用いられる。反応は通常-50℃から100℃で行われ、好適には0℃から40℃で行われる。

【0027】ちなみに、式【IV】で表わされる1-O-アシルグリセロール誘導体のうち、Rが下記一般式

【0028】

【化9】



【0029】(式中、mおよびnは同一でも異なってもよく、0以上15以下の整数を表わす)で表わされる基である化合物は、新規化合物であって、例えば、11, 12-メタノイコサン酸(m=9, n=7)、14, 15-メタノイコサン酸(m=12, n=4)、9, 10

-メタノオクタデカン酸(m=7, n=7)、11, 12-メタノオクタデカン酸(m=9, n=5)、12, 13-メタノオクタデカン酸(m=10, n=4)、15, 16-メタノオクタデカン酸(m=13, n=1)、9, 10-メタノテトラデカン酸(m=7, n=3)、及び、PHYLPAに含まれる9, 10-メタノヘキサデカン酸(m=7, n=5)などを例示することができる。また、これらの化合物は、シス体及びトランス体のいずれをも包括するものであり、また、どちらの対掌体をも包括する。

【0030】【第2工程】本工程は、式【IV】で表わされる1-O-アシルグリセロール誘導体の2位、3位の水酸基の保護基を除去し、式【I】で表わされる1-O-アシルグリセロールを製造するものである。

【0031】水酸基の保護基の除去は、用いられている水酸基の保護基に対応した公知の方法(T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", A Wiley-Interscience, New York, 1981, pp10-72)に従って行うことができ、式【I】で表わされる1-O-アシルグリセロールを得ることができる。

【0032】式【IV】で表わされる1-O-アシルグリセロール誘導体の水酸基の保護基が、R¹とR²が一体となったイソプロピリデン基の場合、保護基の除去法としては、希塩酸-メタノール、希塩酸-テトラヒドロフラン、酢酸-水、トリフルオロ酢酸-テトラヒドロフラン、p-トルエンスルホン酸-メタノール、p-トルエンスルホン酸-テトラヒドロフラン、ビリジニウムp-トルエンスルホネート-メタノール、ビリジニウムp-トルエンスルホネート-テトラヒドロフランなどが例示されるが、好適には、触媒量のビリジニウムp-トルエンスルホネートの存在下メタノール中加熱する方法が用いられる。

【0033】式【I】で表わされる1-O-アシルグリセロールにおいては、アシル基が転位する危険性があるので、単離することなく次の工程に利用することが望ましい。

【0034】以下、参考例、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではないことは言うまでもない。

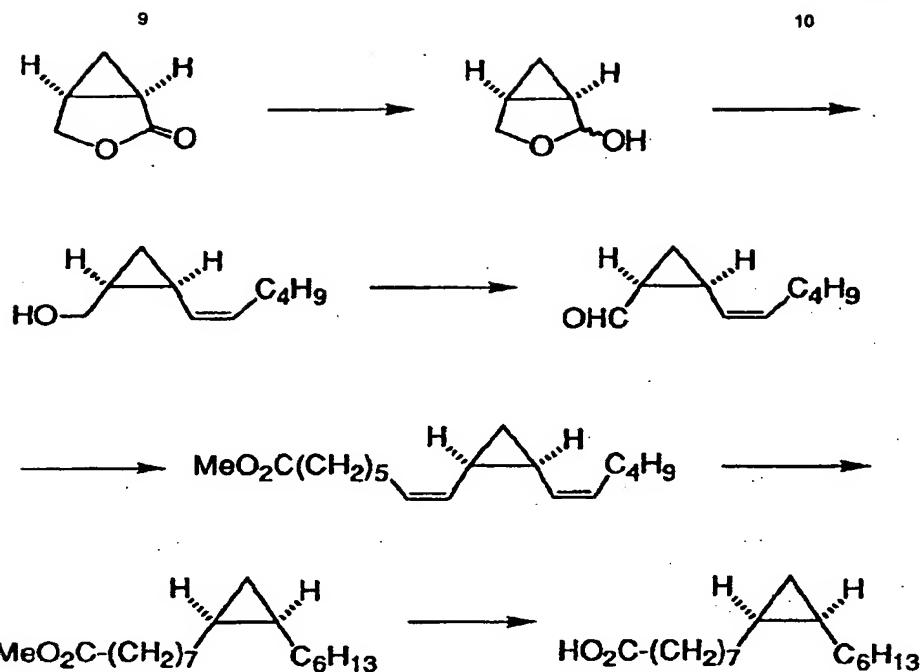
【0035】

【実施例】

参考例1

【0036】

【化10】



【0037】文献 [P. Mohr et al., Helv. Chim. Act. a, 66, 2501 (1983).] 記載の方法で合成した (1R, 5S)-3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-オン (2.26 g, 23.0 mmol) のジクロロメタン溶液 (75 mL) に -78°C 下、水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 M ヘキサン溶液, 25.4 mL, 24.1 mmol) を滴下した。-78°C 下 1 時間攪拌した後、メタノールで反応を停止させ、飽和食塩水を数滴加えた後室温に戻した。沈殿物を濾別し、濁液を減圧下濃縮し、(1R, 5S)-2-ヒドロキシ-3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンの粗生成物を得た。このものは精製することなく、次のウィッティッヒ反応に使用した。

【0038】水素化ナトリウム (2.76 g, 69 mmol) をジメチルスルホキシド (30 mL) に加え、60°C 下 1 時間攪拌した。これを臭化ベンチルトリフェニルホスホニウム (28.5 g, 69 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (50 mL) に室温下加え、5 分間攪拌し、トリフェニルベンチリデンホスホランを調製した。この赤色溶液に、上記の (1R, 5S)-2-ヒドロキシ-3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンのジメチルスルホキシド溶液 (5 mL) を室温下加え、1 時間攪拌した。0°C 下酢酸 (2.6 mL, 46 mmol) で反応を停止し、反応混液を飽和食塩水 (100 mL) にあけ、エーテルで 2 回抽出した。エーテル層はまとめて、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、(2S, 3S)-2, 3-メタノ-4-ノネン-1-オール (770 mg, 5.06 mmol、収率 95%)を得た。

【0039】¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 0.39 (1H, ddd, J = 5.0, 5.0, および 5.0 Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz, C (9) H₃)、1.01 (1H, ddd, J = 5.0, 8.2, および 8.2 Hz, シクロプロパン-CH₂)、1.3–1.5 (5H, m, C (2) H, C (7) H₂、および C (8) H₂)、1.73 (1H, m, C (3) H)、2.15–2.22 (2H, m, C (6) H₂)、3.47 (1H, dd, J = 9.0 および 11.8 Hz, C (1) H₂)、3.78 (1H, dd, J = 6.5 および 11.8 Hz, C (1) H₂)、5.11 (1H, dd, J = 1.0, 9.8, および 10.8 Hz, C (4) H)、5.50 (1H, ddt, J = 1.0, 1.0, および 7.5 Hz, C (5) H)。

【0040】クロロクロム酸ピリジニウム (2.80 g, 13.0 mmol)、モレキュラーシーブス 3A (1.0 g)、酢酸ナトリウム (320 mg, 3.89 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (80 mL) に、上記の方法で合成した (2S, 3S)-2, 3-メタノ-4-ノネン-1-オール (820 mg, 5.32 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 mL) を室温下加え、さらに 1 時間室温で攪拌した。反応溶液にエーテル (80 mL) を加え、不溶物を濾別した。濁液を減圧下濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(2S, 3S)-2, 3-メタノ-4-ノネナール (770 mg, 5.06 mmol、収率 95%)を得た。

【0041】¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 0.90 (3H, t, J = 7.0 Hz, C (9) H₃)、1.28–1.49 (6H, m, シクロブ

ロパンーCH₂、C(7)H₂、およびC(8)H₂)、2.04-2.21(3H, m, C(3)H およびC(6)H₂)、2.30(1H, m, C(2)H)、5.31(1H, ddd, J=1.5, 9.0、および11.0Hz, C(4)H)、5.53(1H, dd, J=1.0, 10.8、および7.0Hz, C(5)H)、9.27(1H, d, J=5.5Hz, CH₂O).

【0042】水素化ナトリウム(594mg, 14.9mmol)をジメチルスルホキシド(1.0mL)に加え、60℃下1時間攪拌した。これを臭化(6-カルボキシヘキシル)トリフェニルホスホニウム(3.50g, 7.43mmol)のジメチルスルホキシド溶液(7mL)に室温下加え5分間攪拌し、ホスホニウムイリドのジメチルスルホキシド溶液を調製した。これに上記の方法で合成した(2S, 3S)-2, 3-メタノ-4-ノネナール(540.0mg, 3.55mmol)のジメチルスルホキシド溶液(5mL)を加え、室温下1時間攪拌した。酢酸(0.47mL, 7.8mmol)を加え反応を停止し、飽和食塩水(15mL)を加えエーテルで3回抽出した。エーテル層はまとめて、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカン酸メチル(460.0mg, 1.63mmol, 収率96%)を得た。

【0043】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : 0.45(1H, ddd, J=4.5, 4.5、および4.5Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.90(3H, t, J=7.0Hz, C(16)H₃)、1.18(1H, ddd, J=4.5, 8.2、および8.2Hz, シクロプロパン-CH₂)、1.30-1.68(10H, m, C(3)H₂, C(4)H₂, C(5)H₂, C(14)H₂, C(15)H₂)、1.77-1.85(2H, m, C(9)H およびC(10)H)、2.14(4H, m, C(6)H₂ およびC(13)H₂)、2.31(2H, t, J=7.5Hz, C(2)H₂)、3.67(3H, s, CO₂CH₃)、5.05(2H, m, C(8)H およびC(11)H)、5.43(2H, m, C(7)H およびC(12)H)).

【0044】上記の方法で合成した(9R, 10S)-9, 10-メタノ-7, 11-ヘキサデカジエン酸メチル(475.5mg, 1.70mmol)とアゾジカルボ

ン酸カリウム(16.6g, 85.4mmol)のメタノール溶液(50mL)に酢酸(1.7.7mL, 2.98mmol)を穏やかに還流するように1時間かけて滴下した。室温に冷却後、水(50mL)を加え、エーテルで3回抽出した。エーテル層はまとめて、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカン酸メチル(460.0mg, 1.63mmol, 収率96%)を得た。

【0045】

[α]²⁰_D +0.19° (c 8.0, CHCl₃).
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : δ=-0.33(1H, ddd, J=4.0, 4.0、および4.0Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.56(1H, dd, J=4.0, 7.5、および7.5Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.64(2H, m, C(9)H およびC(10)H)、0.89(3H, t, J=7.0Hz, C(16)H₃)、1.09-1.62(22H, m, C(3)H₂, C(4)H₂, C(5)H₂, C(6)H₂, C(7)H₂, C(8)H₂, C(11)H₂, C(12)H₂, C(13)H₂, C(14)H₂, C(15)H₂)、2.30(2H, t, J=7.5Hz, C(2)H₂)、3.67(3H, s, CO₂CH₃).

【0046】上記の方法で合成した(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカン酸メチル(390.0mg, 1.38mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、80℃下、4時間攪拌した。0℃に冷却後、塩酸で中和し、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層はまとめて、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカン酸(370.4mg, 1.38mmol, 収率100%)を得た。

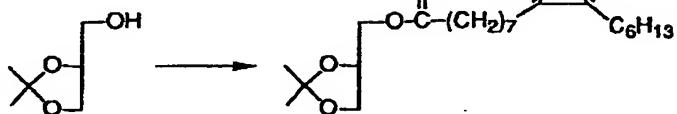
【0047】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : δ=-0.33(1H, ddd, J=4.0, 4.0、および4.0Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.56(1H, ddd, J=4.0, 7.5、および7.5Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.64(2H, m, C(9)H およびC(10)H)、0.89(3H, t, J=7.0Hz, C(16)H₃)、1.09-1.62(22H, m, C(3)H₂, C(4)H₂, C(5)H₂, C(6)H₂, C(7)H₂, C(8)H₂, C(11)H₂, C(12)H₂, C(13)H₂, C(14)H₂, C(15)H₂)、2.34(2H, t, J=7.5Hz, C(2)H₂).

【0048】参考例2

【化11】



【0049】液体アンモニア (5 mL) にリチウム (6 2.4 mg 、 9.0 mmol) を加え、均一な青色溶液になるまで攪拌した。この溶液に -33°C 下、 $1-\text{O}-\text{ベニジル}-2,3-\text{O}-\text{イソプロピリデン}-sn-\text{グリセロール}$ (158.0 mg 、 0.71 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を加え、 -33°C 下、1時間攪拌した。塩化アンモニウム (443.0 mg 、 8.28 mmol) を少しづつ加えた後アンモニアを蒸発させた。反応溶液に飽和食塩水 (10 mL) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層はまとめて飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、粗 $2,3-\text{O}-\text{イソプロピリデン}-sn-\text{グリセロール}$ を得た。このものは精製することなく次の工程に利



【0052】参考例2で合成した粗 $2,3-\text{O}-\text{イソプロピリデン}-sn-\text{グリセロール}$ をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカン酸 (61.2 mg 、 0.23 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 mL)、ジシクロヘキシリカルボジイミド (49.5 mg 、 0.24 mmol)、ジメチルアミノビリジン (5.5 mg 、 0.05 mmol) を加えた。室温で12時間攪拌後、反応溶液をセライト濾過し、残渣をジクロロメタンで洗浄した。塩化メチレン層はまとめて、2%塩酸、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、 $1-\text{O}-[(9S, 10R)-9, 10-\text{メタノヘキサデカノイル}]-2,3-\text{O}-\text{イソプロピリデン}-sn-\text{グリセロール}$ (67.3 mg 、 0.18 mmol 、収率77%)を得た。

【0053】

$[\alpha]^{20D} +2.38^\circ$ ($c 1.21, \text{CHCl}_3$).
IR (neat)
 $2987, 2926, 2854, 1743, 1456, 1371, 1214, 1160, 1087, 1058 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ ($400 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3$): $\delta = -0.34$ ($1 \text{ H, ddd, J} = 4.0, 4.0$ 、および 4.0 Hz 、シクロプロパン- CH_2)、 0.56 (1 H, d

用した。

【0050】

$[\alpha]^{20D} -11.0^\circ$ ($c 1.72, \text{MeOH}$).

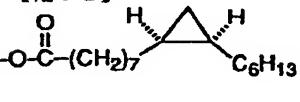
IR (neat)

$3400, 2960, 2910, 2850, 1375, 1365 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.37$ (3 H, s, CH_3)、 1.44 (3 H, s, C H_3)、 1.86 (1 H, br s, OH)、 3.59 ($1 \text{ H, dd, J} = 5.2$ および $11.7 \text{ Hz, C (1) H}_2$)、 3.73 ($1 \text{ H, dd, J} = 3.7$ および $11.7 \text{ Hz, C (1) H}_2$)、 3.79 ($1 \text{ H, dd, J} = 6.5$ および $8.2 \text{ Hz, C (3) H}_2$)、 4.04 ($1 \text{ H, dd, J} = 6.6$ および $8.2 \text{ Hz, C (3) H}_2$)、 4.24 ($1 \text{ H, dddd, J} = 3.7, 5.2, 6.5$ 、および 6.6 Hz, C (2) H).

【0051】参考例3

【化12】



d d, $J = 4.0, 7.5$ 、および 8.9 Hz 、シクロプロパン- CH_2)、 0.64 ($2 \text{ H, m, シクロプロパン-CH}_x 2$)、 0.89 ($3 \text{ H, t, J} = 7.0 \text{ Hz, C (1'6') H}_3$)、 $1.10-1.80$ ($28 \text{ H, m, C (3') H}_2, \text{C (4') H}_2, \text{C (5') H}_2, \text{C (6') H}_2, \text{C (7') H}_2, \text{C (8') H}_2, \text{C (1'1') H}_2, \text{C (1'2') H}_2, \text{C (1'3') H}_2, \text{C (1'4') H}_2, \text{C (1'5') H}_2$ 、イソプロピリデン- $\text{CH}_3 x 2$)、 2.34 ($2 \text{ H, t, J} = 7.5 \text{ Hz, C (2') H}_2$)、 3.74 ($1 \text{ H, dd, J} = 6.2$ および $8.5 \text{ Hz, C (3) H}_2$)、 4.07 ($1 \text{ H, dd, J} = 6.2$ および $8.5 \text{ Hz, C (3) H}_2$)、 4.10 ($1 \text{ H, dd, J} = 5.8$ および $11.5 \text{ Hz, C (1) H}_2$)、 4.16 ($1 \text{ H, dd, J} = 4.8$ および $11.5 \text{ Hz, C (1) H}_2$)、 4.31 ($1 \text{ H, dddd, J} = 4.8, 5.8, 6.2$ 、および 6.2 Hz, C (2) H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9, 14.1, 15.7, 22.7, 24.9, 25.3, 25.4, 26.6, 26.7, 28.7, 29.1, 29.3, 29.4, 29.7, 30.1, 31.9, 34.1, 64.5, 66.3, 73.6, 109.8, 173.6 \text{ ppm}$.

E I-MS

$m/z = 383 (\text{M}+\text{H}^+), 367 (\text{M}-\text{CH}_3^+)$.

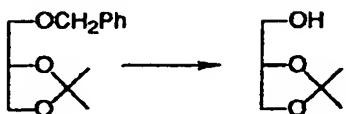
元素分析: ($\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_4$)

計算値 C = 72.3%、H = 11.0%.

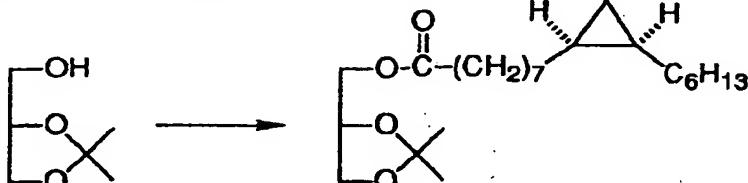
分析値 C = 72.5%、H = 11.1%.

【0054】参考例4

【化13】



【0055】参考例2と同様の方法で、液体アンモニア



【0057】参考例4で調製した粗1, 2-O-イソブロピリデン-s n-グリセロール、(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカン酸(88.0mg、0.33mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(67.6mg、0.33mmol)、ジメチルアミノビリジン(3.0mg、0.03mmol)を参考例3と同様な方法で反応させ、3-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-1, 2-O-イソブロピリデン-s n-グリセロール(84.4mg、0.22mmol、収率67%)を得た。

【0058】

[α]_{20D} -1.29° (c 1.26, CHCl₃).
IR (neat)

2987, 2926, 2854, 1743, 1456, 1371, 1214, 1160, 1087, 1058 cm⁻¹.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = -0.34 (1H, ddd, J = 4.0, 4.0, および 4.0 Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.56 (1H, ddd, J = 4.0, 7.5, および 8.8 Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.64 (2H, m, シクロプロパン-CH₂ × 2)、0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz, C (16') H₃)、1.10-1.80 (28H, m, C (3') H₂, C (4') H₂, C (5') H₂, C

(5mL) -テトラヒドロフラン溶液(1mL)中、リチウム(52.0mg, 7.4mmol)と3-O-ベンジル-1, 2-O-イソブロピリデン-s n-グリセロール(130.0mg, 0.58mmol)から粗1, 2-O-イソブロピリデン-s n-グリセロールを得た。このものは精製することなく次の工程に利用した。

【0056】参考例5

【化14】

(6') H₂, C (7') H₂, C (8') H₂, C (11') H₂, C (12') H₂, C (13') H₂, C (14') H₂, C (15') H₂, および イソブロピリデン-CH₃ × 2)、2.35 (2H, t, J = 7.5 Hz, C (2') H₂)、3.74 (1H, dd, J = 6.2 および 8.2 Hz, C (1) H₂)、4.08 (1H, dd, J = 6.2 および 8.2 Hz, C (3) H₂)、4.09 (1H, dd, J = 6.0 および 11.5 Hz, C (3) H₂)、4.17 (1H, dd, J = 4.8 および 11.5 Hz, C (3) H₂)、4.32 (1H, dddd, J = 4.8, 6.0, 6.2, および 6.2 Hz, C (2) H).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) : δ = 11.4, 14.6, 16.2, 16.2, 23.1, 25.4, 25.9, 27.1, 29.1, 29.6, 29.76, 29.79, 29.9, 30.6, 32.4, 34.6, 65.0, 66.8, 74.1, 110.3, 174.1 ppm.
EI-MS

m/z = 383 (M+H⁺), 367 (M-CH₃⁺).

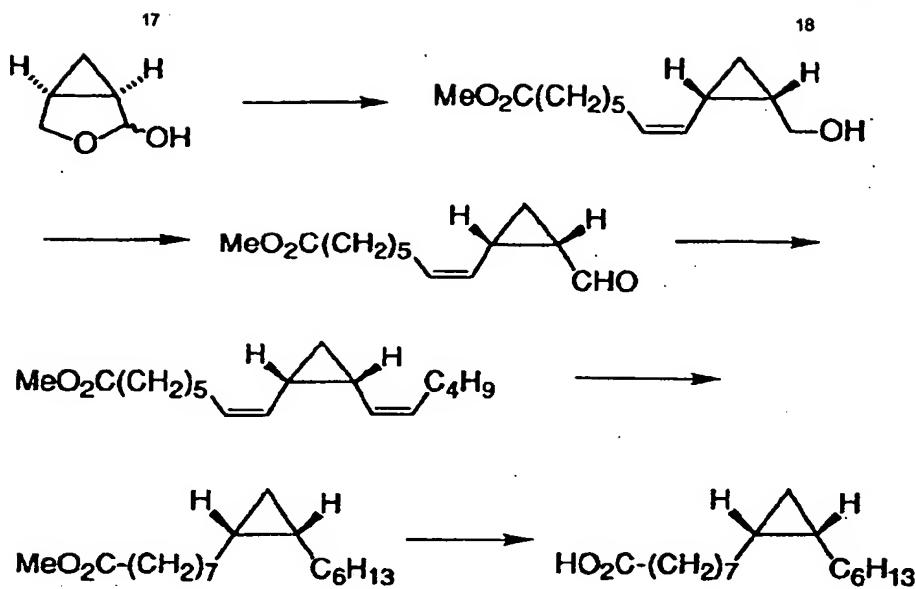
元素分析: (C₂₃H₄₂O₄)

計算値 C = 72.3%, H = 11.0%.

分析値 C = 72.4%, H = 11.1%.

【0059】参考例6

【化15】



【0060】参考例1と同様な方法で、(1R, 5S)-2-ヒドロキシ-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン(9.85.2mg、9.84mmol)と、臭化(6-カルボキシヘキシル)トリフェニルホスホニウム(5.33g、11.0mmol)から調製したイリドをジメチルスルホキシド中で反応させ、次いでジアゾメタンを作用させることにより、(9S, 10S)-11-ヒドロキシ-9, 10-メタノ-7-ウンデセン酸メチル(1.08g、4.80mmol、収率49%)を得た。

【0061】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : δ=0.38(1H, ddd, J=5.0, 5.0, および 5.0Hz, シクロプロパン-CH₂)、1.02(1H, ddd, J=5.0, 8.2, および 8.2Hz, シクロプロパン-CH₂)、1.2-1.8(8H, m, C(3)H₂, C(4)H₂, C(5)H₂, C(9)H₂, および C(10)H₂)、2.18(2H, m, C(6)H₂)、2.32(2H, t, J=7.5Hz, C(2)H₂)、3.47(1H, dd, J=9.0および 11.5Hz, C(11)H₂)、3.67(3H, s, CO₂CH₃)、3.78(1H, dd, J=6.5 および 11.5Hz, C(11)H₂)、5.12(1H, ddd, J=1.0, 9.0, および 10.5Hz, C(8)H)、5.48(1H, dd, J=0.5, 10.5、および 7.5Hz, C(7)H)。

【0062】上記の方法で合成した(9S, 10S)-11-ヒドロキシ-9, 10-メタノ-7-ウンデセン酸メチル(4.65.0mg、2.05mmol)を、参考例1と同様な方法でクロロクロム酸ピリジニウム(8.86.2mg、4.11mmol)、モレキュラーシーブス3A(3.00mg)、酢酸ナトリウム(100.9mg、1.23mmol)で酸化し、(9S, 10S)-

10-ホルミル-9, 10-メタノ-7-デセン酸メチル(344.0mg、1.41mmol、収率70%)を得た。

【0063】¹H-NMR(400MHz, C₆D₆) : δ=0.77(1H, ddd, J=4.8, 4.8、および 8.0Hz, シクロプロパン-CH₂)、1.03(1H, ddd, J=4.8, 5.0、および 6.5Hz, シクロプロパン-CH₂)、1.08-1.95(10H, m, C(3)H₂, C(4)H₂, C(5)H₂, C(6)H₂, C(9)H₂、および C(10)H₂)、2.13(2H, t, J=7.3Hz, C(2)H₂)、3.40(3H, s, CO₂CH₃)、5.23(1H, dd, J=1.5, 9.0、および 10.5Hz, C(8)H)、5.36(1H, dd, t, J=0.5, 10.5、および 7.0Hz, C(7)H)、9.11(1H, d, J=5.0Hz, CHO)。

【0064】上記の方法で合成した(9S, 10S)-10-ホルミル-9, 10-メタノ-7-デセン酸メチル(340.0mg、1.41mmol)と臭化ベンチルトリフェニルホスホニウムから調製したホスホニウムイリドを参考例1と同様な方法で反応させ、(9S, 10R)-9, 10-メタノ-7, 11-ヘキサデカジエン酸メチル(290.4mg、1.04mmol、収率74%)を得た。IR, ¹H-NMRスペクトルは参考例1で得られた(9R, 10S)一体のそれと完全に一致した。

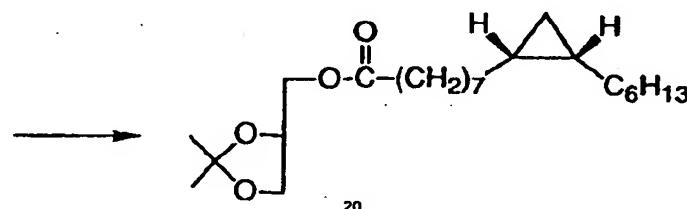
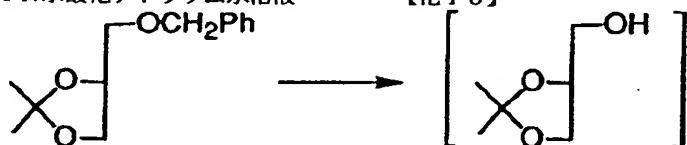
【0065】上記の方法で得られた(9S, 10R)-9, 10-メタノ-7, 11-ヘキサデカジエン酸メチル(290.0mg、1.04mmol)を参考例1と同様な方法でアゾジカルボン酸カリウム(5.0g, 25.7mmol)、酢酸(46mL, 77.2mmol)を作用させ、(9R, 10S)-9, 10-メタノヘキサデカン酸メチル(280.0mg、0.99mmol、

収率95%)を得た。IR、¹H-NMRスペクトルは参考例1で得られた(9S, 10R)一体のそれと完全に一致した。

【0066】

[α]_{20D} -0.1° (c 5.4, CHCl₃)。

【0067】上記の方法で得られた(9R, 10S)-9, 10-メタノヘキサデカン酸メチル(280.0mg, 0.99mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液



【0069】参考例2に従って1-O-ベンジル-2, 3-O-イソプロピリデン-s n-グリセロール(142.0mg, 0.64mmol)から調製した粗2, 3-O-イソプロピリデン-s n-グリセロール、参考例6の方法で合成した(9R, 10S)-9, 10-メタノヘキサデカン酸(57.5mg, 0.21mmol)、ジシクロヘキシリカルボジイミド(44.2mg, 0.22mmol)、ジメチルアミノピリジン(5.5mg, 0.05mmol)を参考例3と同様な方法で反応させ、1-O-[(9R, 10S)-9, 10-メタノヘキサデ

(10mL)、テトラヒドロフラン(10mL)中80°C下4時間攪拌し、(9R, 10S)-9, 10-メタノヘキサデカン酸(265.7mg, 0.99mmol、収率100%)を得た。IR、¹H-NMRスペクトルは参考例1で得られた(9S, 10R)一体のそれと完全に一致した。

【0068】参考例7

【化16】

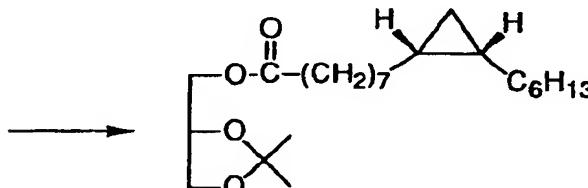
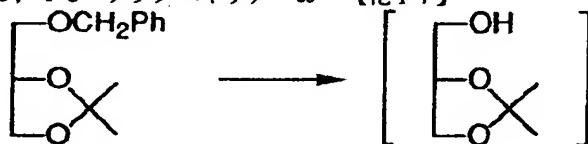
カノイル]-2, 3-O-イソプロピリデン-s n-グリセロール(66.4mg, 0.17mmol、収率81%)を得た。IR、¹H-NMRスペクトルは参考例5で得られた3-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-1, 2-O-イソプロピリデン-s n-グリセロールのそれと完全に一致した。

【0070】

[α]_{20D} +2.6° (c 1.1, CHCl₃)。

【0071】参考例8

【化17】



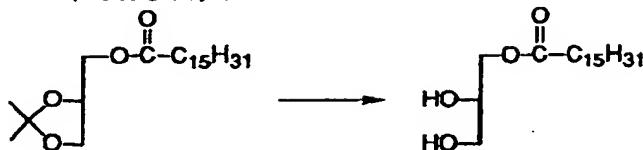
【0072】参考例2と同様な方法で3-O-ベンジル-1, 2-O-イソプロピリデン-s n-グリセロール(158.0mg, 0.71mmol)から調製した1, 2-O-イソプロピリデン-s n-グリセロールを精製することなくジクロロメタンに溶解させた。この溶液にジシクロヘキシリカルボジイミド(49.5mg, 0.24mmol)、ジメチルアミノピリジン(5.5mg, 0.05mmol)、(9R, 10S)-9, 10-メ

タノヘキサデカン酸(61.2mg, 0.23mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。参考例3と同様な方法で後処理を行い、3-O-[(9R, 10S)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-1, 2-O-イソプロピリデン-s n-グリセロール(67.3mg, 0.18mmol、収率77%)を得た。IR、¹H-NMRスペクトルは1-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-2, 3-O-イソプロピリ

デノ-*s n*-グリセロールのそれと完全に一致した。

【0073】

$[\alpha]^{20}_{D} = -1.6^{\circ}$ (c = 1.2, CHCl₃).



【0075】1-O-ヘキサデカノイル-2, 3-O-イソプロピリデングリセロール(ラセミ体、3.70 g、1.0 mmol)とビリジニウムp-トルエンスルホネート(0.25 g、1 mmol)をメタノール(50 mL)に溶解させ、1.5時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を水(200 mL)に加え、エーテルで3回抽出した。エーテル層はまとめて飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、1-O-ヘキサデカノイルグリセロール(ラセミ体、1.74 g、5.3 mmol、収率53%)を得た。

【0076】

mp. 63-64°C (エーテルより再結晶)

IR (KBr)

3360, 2919, 2851, 1736, 1182 cm⁻¹.



【0078】アルゴン雰囲気下、トリアゾール(8.4 mg、1.23 mmol)をテトラヒドロフラン(3 mL)に溶解させ、0°C下オキシ塩化リン(3.8 μL、0.41 mmol)、トリエチルアミン(0.32 mL、1.9 mmol)を加え、さらに5分間攪拌し、ホスホリルトリリストリアゾリドを調製した。上記反応溶液に0°C下、1-O-ヘキサデカノイルグリセロール(ラセミ体、126.0 mg、0.34 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(2 mL)を加え、室温下20分攪拌した後、反応溶液を2%塩酸(20 mL)に加え、エーテルで抽出した。エーテル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。別途、水素化ナトリウム(60%鉱油、13.6 mg、0.34 mmol)をペンタンで洗浄して鉱油を除き、エーテル(0.5 mL)に懸濁したものを上記エーテル溶液に加えた。蒸留水で抽出し、水溶液を凍結乾燥することにより1-O-ヘキサデカノイルグリセロール2, 3-ホスフェートのナトリウム塩(90.8 mg、0.22 mmol、収率64%)を微黄色粉末として得

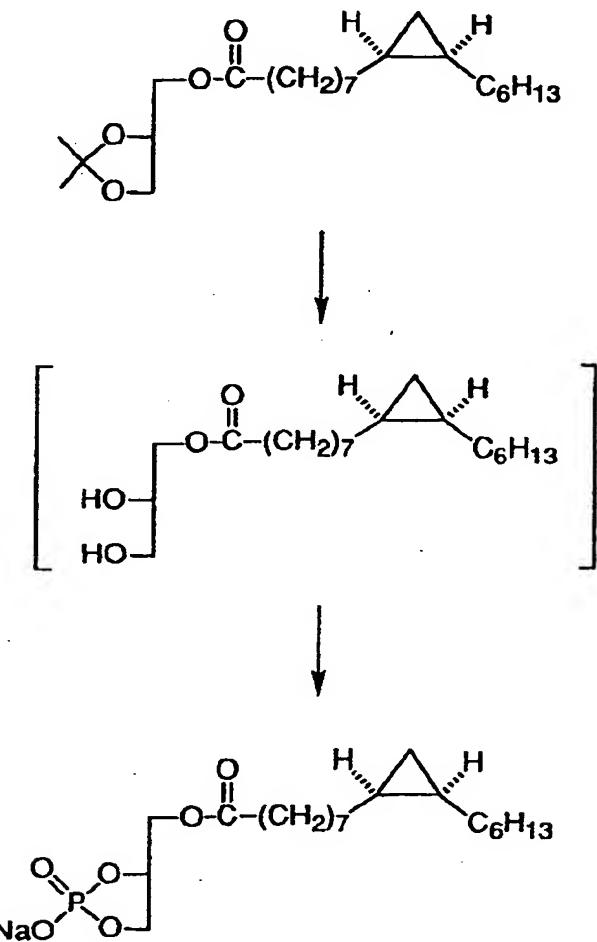
【0074】参考例9

【化18】

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 0.88 (3H, t, J = 6.7 Hz, C(16')H₃)、1.20-1.45 (24H, m, C(4')H₂, C(5')H₂, C(6')H₂, C(7')H₂, C(8')H₂, C(9')H₂, C(10')H₂, C(11')H₂, C(12')H₂, C(13')H₂, C(14')H₂, C(15')H₂)、1.58-1.67 (2H, m, C(3')H₂)、2.35 (2H, t, C(2')H₂)、2.48 (1H, br s, OH)、3.60 (1H, dd, J = 5.5 および 11 Hz, C(3)H₂)、3.70 (1H, d, J = 11 Hz, C(3)H₂)、3.90-3.97 (1H, m, C(2)H)、4.15 (1H, dd, J = 6.1 および 1.7 Hz, C(1)H₂)、4.21 (1H, dd, J = 4.6 および 11.7 Hz, C(1)H₂).
- 20 【0077】実施例1
【化19】

- た。
【0079】
mp. 228-231°C (エーテルより再結晶)
IR (KBr)
2956, 2918, 2849, 1735, 1578, 1471, 1419, 1255, 1145, 800 cm⁻¹.
40 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz, C(16')H₃)、1.20-1.65 (26H, m, C(3')H₂, C(4')H₂, C(5')H₂, C(6')H₂, C(7')H₂, C(8')H₂, C(9')H₂, C(10')H₂, C(11')H₂, C(12')H₂, C(13')H₂, C(14')H₂, C(15')H₂)、2.34 (2H, t, J = 7.5 Hz, C(2')H₂)、3.92 (1H, ddd, J = 7.0, 9.0, および 9.0 Hz, C(3)H₂)、4.16 (1H, dd, J = 6.0 および 12.0 Hz, C
- 50

(1) H₂)、4.21 (1H, d d, J = 5.0 および 12.0 Hz, C (1) H₂)、4.22 (1H, d d d, J = 6.2, 9.0, および 12.8 Hz, C (3) H₂)、4.54 (1H, d d d d d, J = 5.0, 6.0, 6.0, 6.2, および 7.0 Hz, C (2) H).



【0081】参考例3で合成した1-O-[(9S, 10R) -9, 10-メタノヘキサデカノイル] -2, 3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロール (6.5.0 mg, 0.17 mmol) を実施例3と同様な方法で、ビリジニウムp-トルエンスルホネート (1.0.0 mg, 0.04 mmol) とメタノール (10 mL) 中で反応させ、粗1-O-[(9S, 10R) -9, 10-メタノヘキサデカノイル] -sn-グリセロールを得た。このものは単離精製することなく次の反応に用いた。別途、実施例1と同様な方法で、テトラヒドロフラン (1 mL) 中、トリアゾール (70.5 mg, 1.02 mmol) 、オキシ塩化リン (30 μL, 0.34 mmol) 、トリエチルアミン (0.5 mL, 3.6 mmol) からホスホリルトリニアゾリドを調製した。この反応溶液に、上記の粗1-O-[(9S, 10R) -

9, 10-メタノヘキサデカノイル] -sn-グリセロールのテトラヒドロフラン (2 mL) を加え、室温下20分攪拌し、環状リン酸化させた。反応溶液を2%塩酸 (30 mL) に加え、エーテルで抽出した。エーテル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。別途、水素化ナトリウム (60%鉱油, 8 mg, 0.2 mmol) をペンタンで洗浄して鉱油を除き、エーテル (5 mL) に懸濁したものをお記エーテル溶液に加え、蒸留水で抽出した。エーテル層は減圧下濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、未反応の1-O-[(9S, 10R) -9, 10-メタノヘキサデカノイル] -2, 3-0-イソプロピリデン-sn-グリセロール (46.9 mg, 0.12 mmol) を回収した。抽出した水溶液は凍結乾燥し、得られた白色粉末をさらに分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム:メ

25

タノール:水=60:20:3)で精製し、1-O-[^{9S,10R}-9,10-メタノヘキサデカノイル]-sn-グリセロール2,3-ホスフェートのナトリウム塩(19.8mg, 0.046mmol, 収率27%、原料回収分を考慮すると収率97%)を得た。

【0082】IR (neat)

2926, 2854, 1731, 1602, 1400, 1235, 1210, 1120cm⁻¹.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/CD₃OD=3/1): δ=-0.33 (1H, dddd, J=4.0, 4.0, および 4.0Hz, シクロプロパン-C H₂)、0.57 (1H, dddd, J=4.0, 7.5, および 8.5Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.64 (2H, m, C(9')H および C(10')H)、0.89 (3H, t, J=7.0Hz, C(16')H₃)、1.10-1.80 (22H, m, C(3')H₂、C(4')H₂、C(5')H₂、C(6')H₂、C(7')H₂、C(8')H₂、C(1')H₂、C(12')H₂、C(13')H₂、C(14')H₂、C(15')H₂)、2.36 (2H, t, J=7.5Hz, C(2')H₂)、3.97 (1H, dddd, J=7.0, 9.0, および 9.0Hz, C(1)H₂)、4.20 (1H, dd, J=5.0, および 12.0Hz, C(3)H₂)、4.25 (1H, dd, J=6.0, および 12.0Hz, C(3)H₂)、4.28 (1H, dddd, J=6.2, 9.0, および 12.8Hz, C(1)H₂)、4.59 (1H, ddd, J=5.0, 6.0, 6.0, 6.2, および 7.0Hz, C(2)H).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃/CD₃OD=3/1): δ=11.1, 14.2, 15.98, 16.0, 22.9, 25.1, 28.9, 29.0, 29.4, 29.6, 29.7, 30.4, 32.2, 34.2, 64.5, 66.1, 73.5, 174.3ppm.

FAB-MS

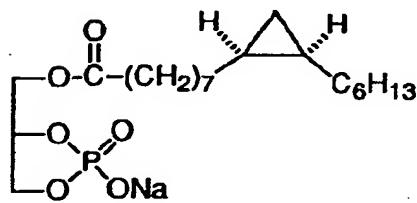
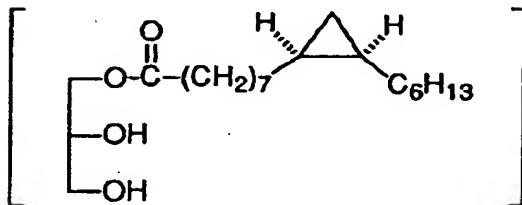
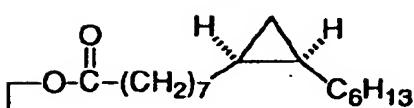
m/z=449 (M+Na⁺)、427 (M+H⁺).

【0083】実施例3

【化21】

50 【0085】IR (neat)

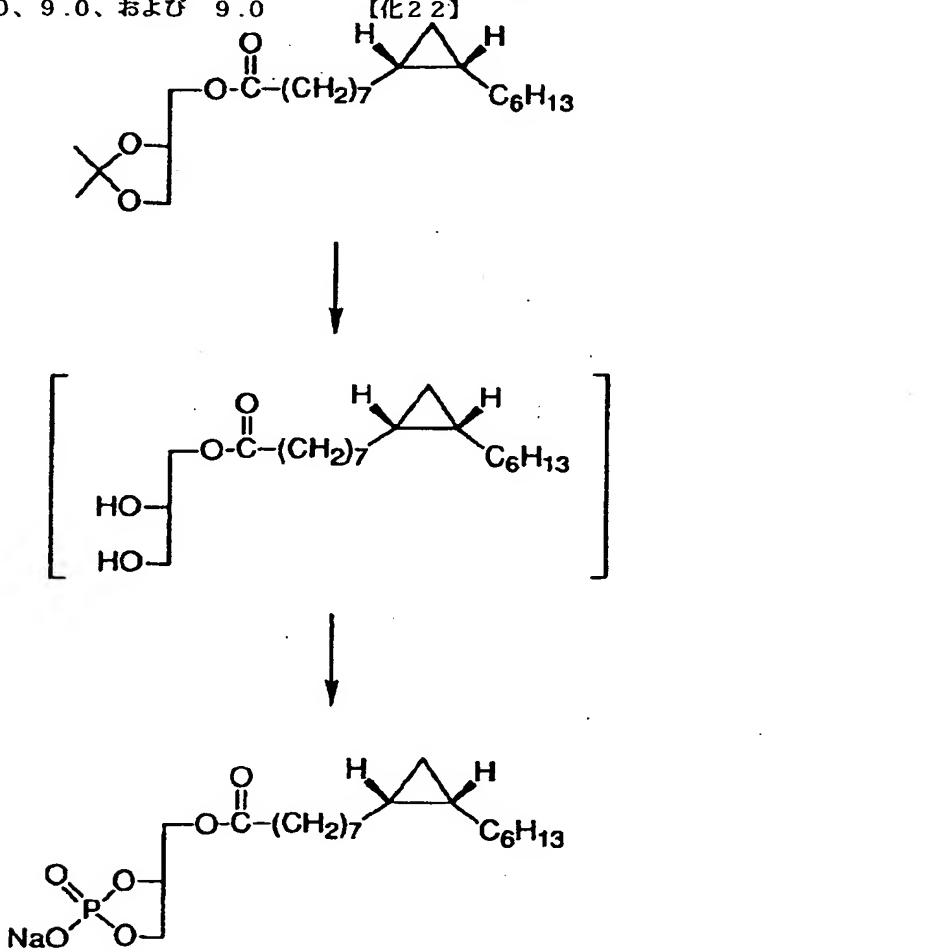
26



【0084】参考例5で合成した3-O-[^{9S,10R}-9,10-メタノヘキサデカノイル]-1,2-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール(52.0mg, 0.14mmol)に参考例9と同様な方法で、ピリジニウムp-トルエンスルホネート(8.2mg, 0.03mmol)を作用させ、粗3-O-[^{9S,10R}-9,10-メタノヘキサデカノイル]-sn-グリセロールを得た。このものに、実施例1と同様な方法でトリアゾール(58.0mg, 0.84mmol)、オキシ塩化リン(20μL, 0.28mmol)、トリエチルアミン(0.4mL, 2.95mmol)から別途調製したホスホリルトリシアゾリドを作用させ環状リン酸化させた。実施例2と同様な方法により精製し、3-O-[^{9S,10R}-9,10-メタノヘキサデカノイル]-sn-グリセロール1,2-ホスフェートのナトリウム塩(14.9mg, 0.035mmol, 収率25%、回収した未反応の3-O-[^{9S,10R}-9,10-メタノヘキサデカノイル]-1,2-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール(34.6mg, 0.09mmol)を考慮すると収率70%)を得た。

2926, 2854, 1731, 1602, 1400, 1235, 1210, 1120 cm⁻¹.
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/CD₃OD=3/1) : δ = -0.33 (1H, ddd, J = 4.0, 4.0, および 4.0 Hz, シクロプロパン-C₂), 0.57 (1H, ddd, J = 4.0, 7.5, および 8.5 Hz, シクロプロパン-CH₂), 0.64 (2H, m, C(9')H および C(10')H), 0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz, C(1'')H₃), 1.10-1.80 (22H, m, C(3')H₂, C(4')H₂, C(5')H₂, C(6')H₂, C(7')H₂, C(8')H₂, C(1')H₂, C(12')H₂, C(13')H₂, C(14')H₂, および C(15')H₂), 2.36 (2H, t, J = 7.5 Hz, C(2')H₂), 3.97 (1H, ddd, J = 7.0, 9.0, および 9.0

Hz, C(1)H₂), 4.20 (1H, dd, J = 5.2 および 12.0 Hz, C(3)H₂), 4.26 (1H, dd, J = 6.0 および 12.0 Hz, C(3)H₂), 4.28 (1H, ddd, J = 6.2, 9.0, および 12.5 Hz, C(1)H₂), 4.59 (1H, dddd, J = 5.2, 6.0, 6.0, 6.2, および 7.0 Hz, C(2)H).
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃/CD₃OD=3/1) : δ = 11.1, 14.2, 15.98, 16.0, 22.9, 25.1, 28.9, 29.0, 29.4, 29.6, 29.7, 30.4, 32.2, 34.3, 64.5, 66.1, 73.5, 174.3 ppm.
FAB-MS
m/z = 449 (M+Na⁺), 427 (M+H⁺).
【0086】実施例4
【化22】



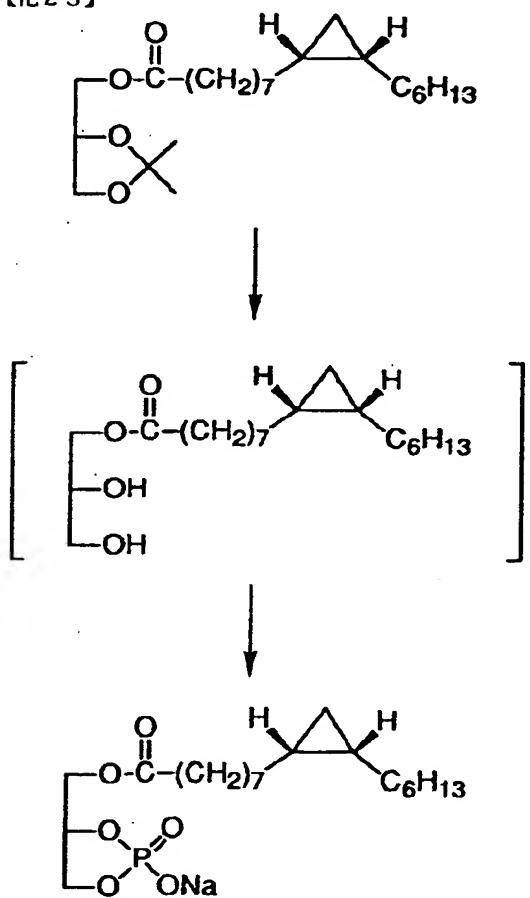
【0087】参考例7で合成した1-O-[(9R, 10S)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-2, 3-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール (6.5.0mg, 0.17mmol) から実施例2と同様な方法により1-O-[(9R, 10S)-9, 10-メタノ

ヘキサデカノイル]-sn-グリセロール2, 3-ホスフェートのナトリウム塩 (17.1mg, 0.04mmol)、收率23%、回収した未反応の1-O-[(9R, 10S)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-2, 3-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール (3.50

4.6 mg、0.09 mmol) を考慮すると収率50%を得た。IR、¹H-NMRスペクトルは実施例3で得られた3-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-sn-グリセロール1, 2-ホスフェートのナトリウム塩のそれと完全に一致した。

【0088】実施例5

【化23】



【0089】参考例8で合成した3-O-[(9R, 10S)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-1, 2-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール(6.4.0 mg、0.17 mmol)から実施例2と同様な方法により3-O-[(9R, 10S)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-sn-グリセロール1, 2-ホスフェートのナトリウム塩(19.0 mg、0.045 mmol、収率26%、回収した未反応の3-O-[(9R, 10S)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-1, 2-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール(45.9 mg、0.12 mmol)を考慮すると収率90%を得た。IR、¹H-NMRスペクトルは実施例2で得られた1-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-sn-グリセロール2, 3-ホスフェートのナトリウム塩のそれと完全に一致した。

【手続補正書】

【提出日】平成6年4月27日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正内容】

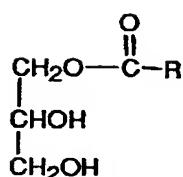
【書類名】明細書

【発明の名称】1-O-アシルグリセロール2, 3-ホスフェートの製造法

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式

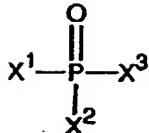
【化1】



(式中、Rは炭素数1~30の直鎖状もしくは分枝状アルキル基または炭素数2~30の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基を表わし、そのアルキル基またはアルケニル基はシクロアルカン環もしくは芳香環を含んでいてよい)で表わされる1-O-アシルグリセロールに、下

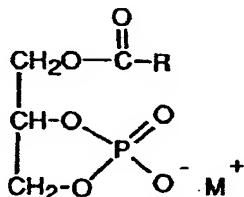
記一般式

【化2】



(式中、 X^1 はハロゲン原子、イミダゾリル基、またはトリアゾリル基を表わし、 X^2 はハロゲン原子、イミダゾリル基、トリアゾリル基、置換もしくは無置換のフェノキシ基、または置換もしくは無置換のアルコキシ基を表わし、 X^3 はイミダゾリル基、トリアゾリル基、置換もしくは無置換のフェノキシ基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、または置換アミノ基を表わす)で表わされるリン酸化剤を作用させ、ついで加水分解することを特徴とする、下記一般式

【化3】

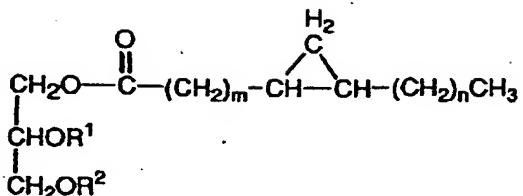


(式中、 R は炭素数1～30の直鎖状もしくは分枝状アルキル基または炭素数2～30の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基を表わし、そのアルキル基またはアルケニル基はシクロアルカン環もしくは芳香環を含んでいてもよく、 M は水素原子、アルカリ金属原子もしくはアルカリ土類金属原子、または置換もしくは無置換アンモニウム基を表わす)で表わされる1-O-アシルグリセロール2, 3-ホスフェートの製造法。

【請求項2】 リン酸化剤が、p-ニトロフェニルジクロロホスフェート、(2-クロロメチル-4-ニトロフェニル)ジクロロホスフェート、ジ-*t*-ブチルホスホロプロミデート、ジフェニルホスホロクロリデート、4-ニトロフェニルフェニルホスホロクロリデート、ジベンジルホスホロクロリデート、ジ-p-ニトロベンジルホスホロクロリデート、ビス(p-ニトロフェニルエチル)ホスホロクロリデート、ビス(2, 2, 2-トリクロロエチル)ホスホロクロリデート、ビス(2, 2, 2-トリクロロ-1, 1-ジメチルエチル)ホスホロクロリデート、2-(N, N-ジメチルアミノ)-4-ニトロフェニルホスホロクロリデート、フェニルN-フェニルホスホラミドクロリデート、ホスホリルトリスイミダゾリド、およびホスホリルリストリアゾリドから選択される、請求項1に記載の1-O-アシルグリセロール2, 3-ホスフェートの製造法。

【請求項3】 下記一般式

【化4】



(式中、 m および n は同一でも異なってもよく、0以上15以下の整数を表わし、 R^1 、 R^2 は同一または異なって、水素原子もしくは水酸基の保護基を表わす)で表される1-O-(置換シクロプロピルアルカノイル)グリセロール誘導体の光学活性体。

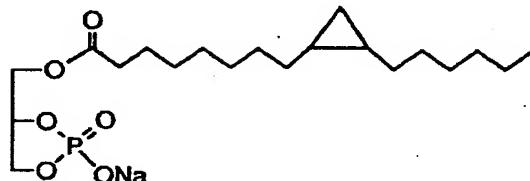
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は強力なDNAポリメラーゼ α 阻害作用を有し、抗腫瘍剤としての用途が期待される、下式に示すメタノアルカノイル基を含むグリセロリン脂質PHYLPA、およびその誘導体の製造方法、並びにその製造中間体に関する。

【0002】

【化5】



【0003】

【従来の技術】 優れた制癌剤の開発には、社会からの強力な要請があり、これまで多くの制癌剤が開発され実用に供されてきた。しかし、いまなお、より効果的な制癌剤の開発が望まれているのが現状であり、既知のものは異なる新規な骨格、構造を有する抗腫瘍活性化合物から、現在実用に供されている制癌剤より優れた特徴を有する制癌剤が開発される可能性は極めて大きい。グリセロリン脂質であるPHYLPA (K. Murakami-Murofushi et al., J. Biol. Chem., 267, 21512 (1992))は、1位に置換シクロプロピルアルカノイル基が結合したグリセロール環状リン酸エステルという特徴的構造をしており、まったく新しいタイプの抗腫瘍性化合物としての開発が期待される。しかしながら、これまで1-O-アシルグリセロールから環状リン酸エステルを製造する技術は確立されていなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、1-O-アシルグリセロール2, 3-ホスフェートの製造法を確立すること、とくに、新しいタイプの抗腫瘍剤として期待されるPHYLPAおよびその誘導体を製造する

方法、並びにその製造中間体を提供することにある。

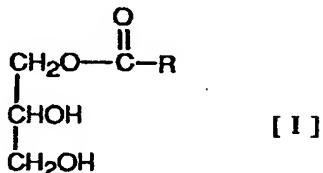
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、鋭意検討した結果、1-O-アシルグリセロール誘導体に、特定のリン酸化剤を作用させることにより、目的化合物である1-O-アシルグリセロール2, 3-ホスフェートを短工程で製造しうることを見いだし、本発明を完成させるに至った。

【0006】すなわち本発明は、一般式

【0007】

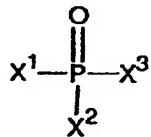
【化6】



【0008】(式中、Rは炭素数1~30の直鎖状もしくは分枝状アルキル基または炭素数2~30の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基を表わし、そのアルキル基またはアルケニル基はシクロアルカン環もしくは芳香環を含んでいてもよい)で表わされる1-O-アシルグリセロールに、下記一般式

【0009】

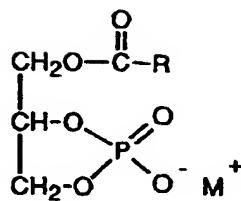
【化7】



【0010】(式中、X¹はハロゲン原子、イミダゾリル基、またはトリアゾリル基を表わし、X²はハロゲン原子、イミダゾリル基、トリアゾリル基、置換もしくは無置換のフェノキシ基、または置換もしくは無置換のアルコキシ基を表わし、X³はイミダゾリル基、トリアゾリル基、置換もしくは無置換のフェノキシ基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、または置換アミノ基を表わす)で表わされるリン酸化剤を作用させ、ついで加水分解することを特徴とする、下記一般式

【0011】

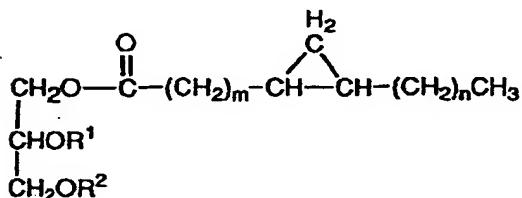
【化8】



【II】

【0012】(式中、Rは炭素数1~30の直鎖状もしくは分枝状アルキル基または炭素数2~30の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基を表わし、そのアルキル基またはアルケニル基はシクロアルカン環もしくは芳香環を含んでいてもよく、Mは水素原子、アルカリ金属原子もしくはアルカリ土類金属原子、または置換もしくは無置換アンモニウム基を表わす)で表わされる1-O-アシルグリセロール2, 3-ホスフェートの製造法に関する。さらに本発明は、上記製造法における製造中間体である、下記一般式

【化9】



(式中、mおよびnは同一でも異なってもよく、0以上15以下の整数を表わし、R¹、R²は同一または異なって、水素原子もしくは水酸基の保護基を表わす)で表される1-O-(置換シクロプロピルアルカノイル)グリセロール誘導体の光学活性体に関する。

【0013】上記式中の置換基Rとしては、メチル基、エチル基、プロピル基、ヘキシル基、デシル基、ペンタデシル基、オクタデシル基などのアルキル基、アリル基、ブチニル基、オクテニル基、デセニル基、ドデカジエニル基、ヘキサデカトリエニル基などのアルケニル基を例示することができる。シクロアルカン環としては、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペタン環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロヘプタン環を、芳香環としては、ベンゼン環、ナフタレン環、ピリジン環、フラン環、チオフェン環などを例示することができる。したがって、シクロアルカン環を含むアルキル基としては、シクロプロピルメチル基、シクロヘキシルエチル基や前記PHYLPAに含まれる8, 9-メタノペンタデシル基など、芳香環を含むアルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基、2-ペンチル-5-オクチル基などを例示することができる。なお、上記のシクロアルカン環は1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、そのような例としては、オキシラン環、オキセタン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロチオフェン環、N-メチルピロリジン環などを挙げることが

できる。また、Mのアルカリ金属原子としてはナトリウム、カリウムなどを、アルカリ土類金属原子としてはマグネシウム、カルシウムなどを例示することができ、置換アンモニウム基としてはブチルアンモニウム基、トリエチルアンモニウム基、テトラメチルアンモニウム基などを例示することができる。

【0014】また、上記のリン酸化剤における置換基X¹、X²、X³において、ハロゲン原子としては、塩素原子および臭素原子が好ましく、フェノキシ基上の置換基としては二トロ基およびハロゲン原子が好ましく、アルコキ基上の置換基としてはフェニル基、p-ニトロフェニル基、ハロゲン原子などが好ましい。リン酸化剤の具体例として、p-ニトロフェニルジクロロホスフート、(2-クロロメチル-4-ニトロフェニル)ジクロロホスフート、ジ-t-ブチルホスホロプロミド、ジフェニルホスホロクロリド、4-ニトロフェニルフェニルホスホロクロリド、ジベンジルホスホロクロリド、ジ-p-ニトロベンジルホスホロクロリド、ビス(p-ニトロフェニルエチル)ホスホロクロリド、ビス(2,2,2-トリクロロエチル)ホスホロクロリド、ビス(2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエチル)ホスホロクロリド、2-(N,N-ジメチルアミノ)-4-ニトロフェニルホスホロクロリド、フェニルN-フェニルホスホラミドクロリド、ホスホリルトリスイミダゾリド、ホスホリルトリスチアソリド等を挙げることができる。これらのリン酸化剤のうち、ホスホリルトリスイミダゾリド、ホスホリルトリスチアソリドが好ましく、後者がとくに好ましい。

【0015】リン酸化反応は、通常、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、ルチジン、コリジン、2,6-ジ-t-ブチルピリジン等の塩基の存在下で行われる。

【0016】また、反応は一般に溶媒中で行われ、用いられる溶媒としては反応に関与しないものであれば如何なるものも使用できるが、好適にはエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ピリジン、ジメチルホルムアミドが用いられる。反応は通常-50℃から100℃で行われ、好適には-20℃から40℃で行われる。

【0017】上記反応では、リン酸ハロゲン化物、リン酸トリエステル、リン酸モノイミダゾリド、リン酸モノトリアソリドなど、用いるリン酸化剤に対応した環状リン酸エステル誘導体を第一段生成物として与える。これ

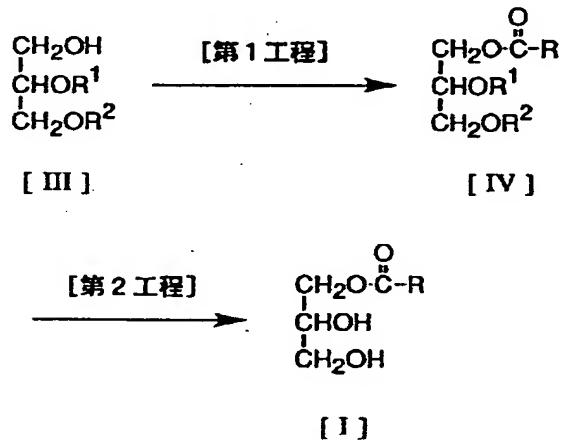
らを公知の方法により加水分解することで1-O-アシルグリセロール2,3-ホスフェートを合成することができる。

【0018】リン酸化剤としてホスホリルトリスチアソリド、塩基としてトリエチルアミンを用いた場合、ホスホリル化反応の第一段生成物としてはグリセロール2,3-ホスフェートモノトリアソリドが生成するが、反応溶液中に水を加えるとトリアソリドは直ちに加水分解され、グリセロール2,3-ホスフェートのトリエチルアンモニウム塩となる。通常の方法でトリエチルアンモニウムをイオン交換することにより所望のカチオンを有する1-O-アシルグリセロール2,3-ホスフェートを合成することができる。

【0019】なお、本発明の製造法において原料となる、前記一般式【I】で表わされる1-O-アシルグリセロールは下記の合成工程によって製造することができる。

【0020】

【化10】



【0021】(式中、Rは炭素数1~30の直鎖状もしくは分枝状アルキル基または炭素数2~30の直鎖状もしくは分枝状アルケニル基を表わし、そのアルキル基もしくはアルケニル基はシクロアルカン環もしくは芳香環を含んでいてもよく、Mは水素原子、アルカリ金属原子もしくはアルカリ土類金属原子、または置換もしくは無置換アンモニウム基を表わし、R¹、R²は同一または異なる、水酸基の保護基を表わす)

【0022】【第1工程】本工程は、式【III】で表わされる2位および3位の水酸基が保護されたグリセロールの1位水酸基をアシル化し、式【IV】で表わされる1-O-アシルグリセロール誘導体を製造するものである。

【0023】2位および3位の水酸基の保護基R¹、R²としては、アシル化工程において安定に存在し、しかも導入されたアシル基部分を損なうことなく除去できるも

のが選択される。そのような条件を満たす水酸基の保護基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の炭酸エステル系保護基；メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、ベンジルオキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等の酸素置換メチル基；t-ブチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基等のアルキル基およびアリールメチル基；またはトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基等のシリル基；またはイソプロピリデン基、1-メチルプロピリデン基、シクロベンチリデン基、シクロヘキシリデン基、ベンジリデン基、p-メトキシベンジリデン基など隣接する二つの水酸基を一体となって保護する置換メチリデン基等が例示される。好適には、R¹とR²が一体となったイソプロピリデン基などの置換メチリデン基が用いられる。

【0024】式【111】で表わされるグリセロール誘導体の光学活性体としては、2, 3-O-イソプロピリデン-s n-グリセロール、1, 2-O-イソプロピリデン-s n-グリセロールなどが好適には用いられる。これらの両対掌体は、1-O-ベンジル-2, 3-O-イソプロピリデン-s n-グリセロール、3-O-ベンジル-1, 2-O-イソプロピリデン-s n-グリセロール、D-マンニトール、L-アラビノース、L-アスコルビン酸、L-セリン等から容易に合成することができる。

【0025】アシル化反応は、式【111】で表わされるグリセロール誘導体にトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデケ-7-エン等の3級アミン存在下、対応するカルボン酸塩化物、カルボン酸臭化物、カルボン酸無水物を作成させる方法、または式【111】で表わされるグリセロール誘導体とカルボン酸をトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンの存在下、N, N'-ジシクロヘキシカルボジイミド、ジフェニルリン酸アジド、ジエチルアゾジカルボキシラート-トリフェニルホスフィン、ヨード-2-クロロ-1-メチルピリジニウム、2, 2'-ジピリジルジスルフィド-トリフェニルホスフィン、フェニルジクロロホスファイト、カルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いて縮合する方法などにより行われる。

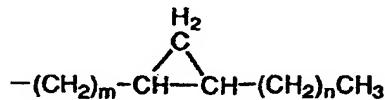
【0026】反応は溶媒中で行われ、用いられる溶媒としては反応に関与しないものであれば如何なるものも使用できるが、好適にはエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳

香族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミドが用いられる。反応は通常-50°Cから100°Cで行われ、好適には0°Cから40°Cで行われる。

【0027】ちなみに、式【IV】で表わされる1-O-アシルグリセロール誘導体のうち、Rが下記一般式

【0028】

【化11】



【0029】(式中、mおよびnは同一でも異なってもよく、0以上15以下の整数を表わす)で表わされる基である化合物は、新規化合物であって、例えば、11, 12-メタノイコサン酸(m=9, n=7)、14, 15-メタノイコサン酸(m=12, n=4)、9, 10-メタノオクタデカン酸(m=7, n=7)、11, 12-メタノオクタデカン酸(m=9, n=5)、12, 13-メタノオクタデカン酸(m=10, n=4)、15, 16-メタノオクタデカン酸(m=13, n=1)、9, 10-メタノテトラデカン酸(m=7, n=3)、及び、PHYLPAに含まれる9, 10-メタノヘキサデカン酸(m=7, n=5)などを例示することができる。また、これらの化合物は、シス体及びトランス体のいずれをも包括するものであり、また、どちらの対掌体をも包括する。

【0030】【第2工程】本工程は、式【IV】で表わされる1-O-アシルグリセロール誘導体の2位、3位の水酸基の保護基を除去し、式【I】で表わされる1-O-アシルグリセロールを製造するものである。

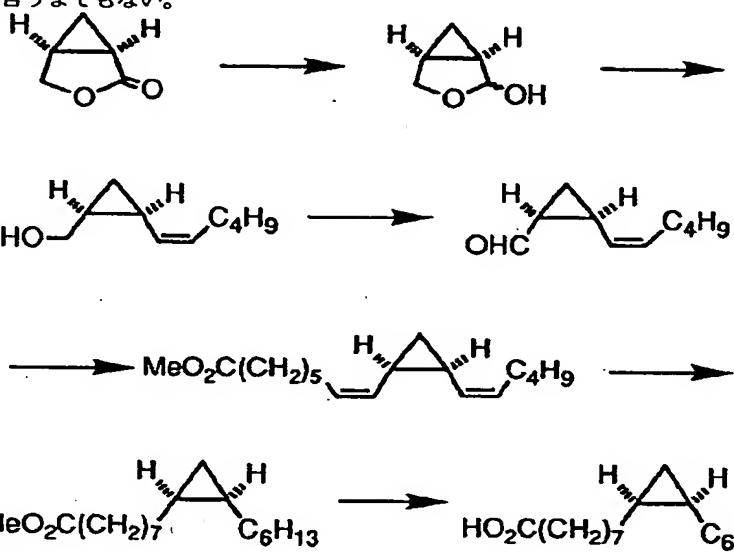
【0031】水酸基の保護基の除去は、用いられている水酸基の保護基に対応した公知の方法(T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", A Wiley-Interscience, New York, 1981, pp10-72)に従って行うことができ、式【I】で表わされる1-O-アシルグリセロールを得ることができる。

【0032】式【IV】で表わされる1-O-アシルグリセロール誘導体の水酸基の保護基が、R¹とR²が一体となったイソプロピリデン基の場合、保護基の除去法としては、希塩酸-メタノール、希塩酸-テトラヒドロフラン、酢酸-水、トリフルオロ酢酸-テトラヒドロフラン、p-トルエンスルホン酸-メタノール、p-トルエンスルホン酸-テトラヒドロフラン、ピリジニウムp-トルエンスルホネート-メタノール、ピリジニウムp-トルエンスルホネート-テトラヒドロフランなどが例示されるが、好適には、触媒量のピリジニウムp-トルエンスルホネートの存在下メタノール中加熱する方法が用いられる。

【0033】式【I】で表わされる1-O-アシルグリ

セロールにおいては、アシル基が転位する危険性があるので、単離することなく次の工程に利用することが望ましい。

【0034】以下、参考例、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではないことは言うまでもない。



【0037】文献 [P. Mohr et al., *Helv. Chim. Acta*, 66, 2501 (1983)] 記載の方法で合成した (1R, 5S) -3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-オン (2.26 g, 23.0 mmol) のジクロロメタン溶液 (7.5 mL) に -78°C 下、水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 M ヘキサン溶液, 25.4 mL, 24.1 mmol) を滴下した。-78°C 下 1 時間攪拌した後、メタノールで反応を停止させ、飽和食塩水を数滴加えた後室温に戻した。沈殿物を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、(1R, 5S) -2-ヒドロキシ-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサンの粗生成物を得た。このものは精製することなく、次のウィットティッピ反応に使用した。

【0038】水素化ナトリウム (2.76 g, 6.9 mmol) をジメチルスルホキシド (3.0 mL) に加え、60°C 下 1 時間攪拌した。これを臭化ベンチルトリフェニルホスホニウム (28.5 g, 6.9 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (5.0 mL) に室温下加え、5 分間攪拌し、トリフェニルベンチリデンホスホランを調製した。この赤色溶液に、上記の (1R, 5S) -2-ヒドロキシ-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサンのジメチルスルホキシド溶液 (5 mL) を室温下加え、1 時間攪拌した。0°C 下酢酸 (2.6 mL, 4.6 mmol) で反応を停止し、反応混液を飽和食塩水 (100 mL) にあけ、エーテルで 2 回抽出した。エーテル層はまとめて、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。粗

【0035】

【実施例】

参考例 1

【0036】

【化12】

生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、(2S, 3S) -2, 3-メタノ-4-ノネン-1-オール (2.10 g, 1.36 mmol, 収率 60%)を得た。

【0039】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 0.39$ (1H, ddd, J = 5.0, 5.0, および 5.0 Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz, C (9) H₃)、1.01 (1H, ddd, J = 5.0, 8.2, および 8.2 Hz, シクロプロパン-CH₂)、1.3-1.5 (5H, m, C (2) H, C (7) H₂、および C (8) H₂)、1.73 (1H, m, C (3) H)、2.15-2.22 (2H, m, C (6) H₂)、3.47 (1H, dd, J = 9.0 および 11.8 Hz, C (1) H₂)、3.78 (1H, dd, J = 6.5 および 11.8 Hz, C (1) H₂)、5.11 (1H, dd, J = 1.0, 9.8, および 10.8 Hz, C (4) H)、5.50 (1H, ddt, J = 1.0, 1.0, および 7.5 Hz, C (5) H)。

【0040】クロロクロム酸ピリジニウム (2.80 g, 13.0 mmol)、モレキュラーシーブス 3A (1.0 g)、酢酸ナトリウム (320 mg, 3.89 mmol) のジクロロメタン懸濁液 (8.0 mL) に、上記の方法で合成した (2S, 3S) -2, 3-メタノ-4-ノネン-1-オール (820 mg, 5.32 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を室温下加え、さらに 1 時間室温で攪拌した。反応溶液にエーテル (8

0 mL) を加え、不溶物を滤別した。滤液を減圧下濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(2S, 3S)-2, 3-メタノ-4-ノネナール(770 mg, 5.06 mmol, 収率95%)を得た。

【0041】¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 0.90 (3H, t, J = 7.0 Hz, C (9) H₃)、1.28-1.49 (6H, m, シクロプロパン-CH₂, C (7) H₂、および C (8) H₂)、2.04-2.21 (3H, m, C (3) H および C (6) H₂)、2.30 (1H, m, C (2) H)、5.31 (1H, ddd, J = 1.5, 9.0, および 11.0 Hz, C (4) H)、5.53 (1H, dd, J = 1.0, 10.8、および 7.0 Hz, C (5) H)、9.27 (1H, d, J = 5.5 Hz, CH O).

【0042】水素化ナトリウム(594 mg, 14.9 mmol)をジメチルスルホキシド(10 mL)に加え、60°C下1時間攪拌した。これを臭化(6-カルボキシヘキシル)トリフェニルホスホニウム(3.50 g, 7.43 mmol)のジメチルスルホキシド溶液(7 mL)に室温下加え5分間攪拌し、ホスホニウムイリドのジメチルスルホキシド溶液を調製した。これに上記の方法で合成した(2S, 3S)-2, 3-メタノ-4-ノネナール(540.0 mg, 3.55 mmol)のジメチルスルホキシド溶液(5 mL)を加え、室温下1時間攪拌した。酢酸(0.47 mL, 7.8 mmol)を加え反応を停止し、飽和食塩水(15 mL)を加えエーテルで3回抽出した。エーテル層はまとめて、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)を用いて粗カルボン酸を得た。粗カルボン酸をエーテルに溶解し、別途調製したジアゾメタンのエーテル溶液を窒素ガスが発生しなくなるまで加えた。減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、(9R, 10S)-9, 10-メタノ-7, 11-ヘキサデカジエン酸メチル(850.0 mg, 3.05 mmol, 収率86%)を得た。

【0043】¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.45 (1H, ddd, J = 4.5, 4.5、および 4.5 Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.90 (3H, t, J = 7.0 Hz, C (16) H₃)、1.18 (1H, ddd, J = 4.5, 8.2、および 8.2 Hz, シクロプロパン-CH₂)、1.30-1.68 (10H, m, C (3) H₂, C (4) H₂, C (5) H₂, C (14) H₂, C (15) H₂)、1.77-1.85 (2H, m, C (9) H および C (10) H)、2.14 (4H, m, C (6) H₂ および C (13)

H₂)、2.31 (2H, t, J = 7.5 Hz, C (2) H₂)、3.67 (3H, s, CO₂CH₃)、5.05 (2H, m, C (8) H および C (11) H)、5.43 (2H, m, C (7) H および C (12) H)).

【0044】上記の方法で合成した(9R, 10S)-9, 10-メタノ-7, 11-ヘキサデカジエン酸メチル(475.5 mg, 1.70 mmol)とアゾジカルボン酸カリウム(16.6 g, 85.4 mmol)のメタノール溶液(50 mL)に酢酸(17.7 mL, 298 mmol)を穏やかに還流するように1時間かけて滴下した。室温に冷却後、水(50 mL)を加え、エーテルで3回抽出した。エーテル層はまとめて、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカン酸メチル(460.0 mg, 1.63 mmol, 収率96%)を得た。

【0045】

[α]_D²⁰ +0.19° (c 8.0, CHCl₃).
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = -0.33 (1H, ddd, J = 4.0, 4.0、および 4.0 Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.56 (1H, ddd, J = 4.0, 7.5、および 7.5 Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.64 (2H, m, C (9) H および C (10) H)、0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz, C (16) H₃)、1.09-1.62 (22H, m, C (3) H₂, C (4) H₂, C (5) H₂, C (6) H₂, C (7) H₂, C (8) H₂, C (11) H₂, C (12) H₂, C (13) H₂, C (14) H₂, C (15) H₂)、2.30 (2H, t, J = 7.5 Hz, C (2) H₂)、3.67 (3H, s, CO₂CH₃).

【0046】上記の方法で合成した(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカン酸メチル(390.0 mg, 1.38 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)を加え、80°C下、4時間攪拌した。0°Cに冷却後、塩酸で中和し、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層はまとめて、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカン酸(370.4 mg, 1.38 mmol, 収率100%)を得た。

【0047】¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = -0.33 (1H, ddd, J = 4.0, 4.0、および 4.0 Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.56 (1H, ddd, J = 4.0, 7.5、および 7.5 Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.64 (2

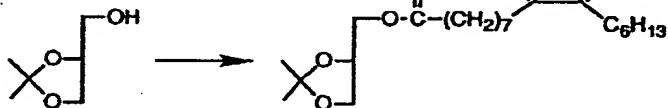
H、m、C (9) H および C (10) H)、0.8
 9 (3H, t, J = 7.0 Hz, C (16) H₃)、1.
 09-1.62 (22H, m, C (3) H₂, C (4) H
 2, C (5) H₂, C (6) H₂, C (7) H₂, C (8)
 H₂, C (11) H₂, C (12) H₂, C (13) H₂,
 C (14) H₂, C (15) H₂)、2.34 (2H,
 t, J = 7.5 Hz, C (2) H₂).

【0048】参考例2

【化13】



【0049】液体アンモニア (5 mL) にリチウム (6.24 mg, 9.0 mmol) を加え、均一な青色溶液になるまで攪拌した。この溶液に -33 ℃ 下、1-O-ベニジル-2, 3-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール (158.0 mg, 0.71 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) を加え、-33 ℃ 下、1 時間攪拌した。塩化アンモニウム (443.0 mg, 8.28 mmol) を少しづつ加えた後アンモニアを蒸発させた。反応溶液に飽和食塩水 (10 mL) を加え、酢酸エ



【0052】参考例2で合成した粗2, 3-O-イソブロピリデン-sn-グリセロールをジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカン酸 (61.2 mg, 0.23 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 mL)、ジシクロヘキシカルボジイミド (49.5 mg, 0.24 mmol)、ジメチルアミノビリジン (5.5 mg, 0.05 mmol) を加えた。室温で12時間攪拌後、反応溶液をセライト濾過し、残渣をジクロロメタンで洗浄した。塩化メチレン層はまとめて、2%塩酸、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、1-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-2, 3-O-イソブロピリデン-sn-グリセロール (67.3 mg, 0.18 mmol、収率 77%)を得た。

【0053】

$[\alpha]^{20D} + 2.38^\circ$ (c 1.21, CHCl_3).

チルで2回抽出した。酢酸エチル層はまとめて飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、粗2, 3-O-イソブロピリデン-sn-グリセロールを得た。このものは精製することなく次の工程に利用した。

【0050】

$[\alpha]^{20D} - 11.0^\circ$ (c 1.72, MeOH).

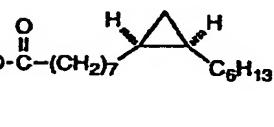
IR (neat)

3400, 2960, 2910, 2850, 1375, 1365 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.3$.
 7 (3H, s, CH_3)、1.44 (3H, s, C
 H_3)、1.86 (1H, br s, OH)、3.59 (1
 H, dd, J = 5.2 および 11.7 Hz, C (1)
 H₂)、3.73 (1H, dd, J = 3.7 および 1
 1.7 Hz, C (1) H₂)、3.79 (1H, dd, J
 = 6.5 および 8.2 Hz, C (3) H₂)、4.04
 (1H, dd, J = 6.6 および 8.2 Hz, C
 (3) H₂)、4.24 (1H, dddd, J = 3.7,
 5.2, 6.5, および 6.6 Hz, C (2) H).

【0051】実施例1

【化14】



IR (neat)

2987, 2926, 2854, 1743, 1456, 1371, 1214, 1160, 1087, 1058 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = -0.34$ (1H, ddd, J = 4.0, 4.0, および 4.0 Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.56 (1H, dd, J = 4.0, 7.5, および 8.9 Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.64 (2H, m, シクロプロパン-CH₂ x 2)、0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz, C (16') H₃)、1.10-1.80 (28H, m, C (3') H₂, C (4') H₂, C (5') H₂, C (6') H₂, C (7') H₂, C (8') H₂, C (1') H₂, C (12') H₂, C (13') H₂, C (14') H₂, C (15') H₂, イソブロピリデン-CH₃ x 2)、2.34 (2H, t, J = 7.5 Hz, C (2') H₂)、3.74 (1H, dd, J = 6.2 および 8.5 Hz, C (3) H₂)、4.07 (1H, dd, J = 6.2 および 8.5 Hz, C (3) H₂)、

4.10 (1H, dd, J=5.8 および 11.5H z, C (1) H₂)、4.16 (1H, dd, J=4.8 および 11.5H z, C (1) H₂)、4.31 (1H, dddd, J=4.8, 5.8, 6.2, および 6.2Hz, C (2) H).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) : δ = 10.9, 14.1, 15.7, 22.7, 24.9, 25.3, 25.4, 26.6, 26.7, 28.7, 29.1, 29.3, 29.4, 29.7, 30.1, 31.9, 34.1, 64.5, 66.3, 73.6, 109.8, 173.6 ppm.

EI-MS

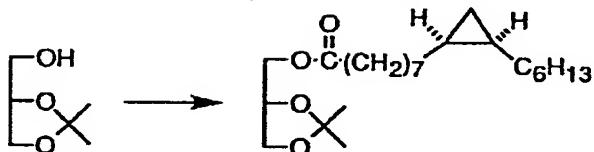
m/z = 383 (M+H⁺)、367 (M-CH₃⁺).

元素分析: (C₂₃H₄₂O₄)

計算値 C = 72.3%, H = 11.0%.

分析値 C = 72.5%, H = 11.1%.

【0054】参考例3



【0057】参考例3で調製した粗1, 2-O-イソプロピリデン-s n-グリセロール、(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカン酸 (88.0mg, 0.3mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (67.6mg, 0.33mmol)、ジメチルアミノビリジン (3.0mg, 0.03mmol) を参考例3と同様な方法で反応させ、3-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル] -1, 2-O-イソプロピリデン-s n-グリセロール (84.4mg, 0.22mmol、収率67%)を得た。

【0058】

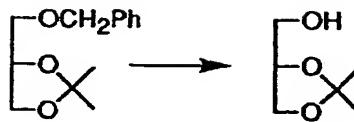
[α]_D = -1.29° (c 1.26, CHCl₃).

IR (neat)

2987, 2926, 2854, 1743, 1456, 1371, 1214, 1160, 1087, 1058 cm⁻¹.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ = -0.34 (1H, ddd, J=4.0, 4.0, および 4.0Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.56 (1H, dd, J=4.0, 7.5, および 8.8Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.64 (2H, m, シクロプロパン-CH₂ × 2)、0.89 (3H, t, J=7.0Hz, C (1'') H₃)、1.10-1.80 (28H, m, C (3') H₂, C (4') H₂, C (5') H₂, C (6') H₂, C (7') H₂, C (8') H₂, C (1

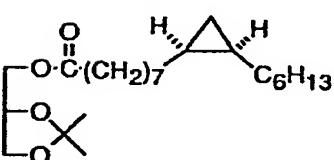
【化15】



【0055】参考例2と同様の方法で、液体アンモニア (5mL) - テトラヒドロフラン溶液 (1mL) 中、リチウム (52.0mg, 7.4mmol) と3-O-ベンジル-1, 2-O-イソプロピリデン-s n-グリセロール (130.0mg, 0.58mmol) から粗1, 2-O-イソプロピリデン-s n-グリセロールを得た。このものは精製することなく次の工程に利用した。

【0056】実施例2

【化16】



1') H₂、C (12') H₂、C (13') H₂、C (14') H₂、C (15') H₂、および イソプロピリデン-CH₃ × 2)、2.35 (2H, t, J=7.5Hz, C (2') H₂)、3.74 (1H, dd, J=6.2 および 8.2Hz, C (1) H₂)、4.08 (1H, dd, J=6.2 および 8.2Hz, C (3) H₂)、4.09 (1H, dd, J=6.0 および 11.5Hz, C (3) H₂)、4.17 (1H, dd, J=4.8 および 11.5Hz, C (3) H₂)、4.32 (1H, dddd, J=4.8, 6.0, 6.2, および 6.2Hz, C (2) H).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) : δ = 11.4, 14.6, 16.2, 16.2, 23.1, 25.4, 25.9, 27.1, 29.1, 29.6, 29.76, 29.79, 29.9, 30.6, 32.4, 34.6, 65.0, 66.8, 74.1, 110.3, 174.1 ppm.

EI-MS

m/z = 383 (M+H⁺)、367 (M-CH₃⁺).

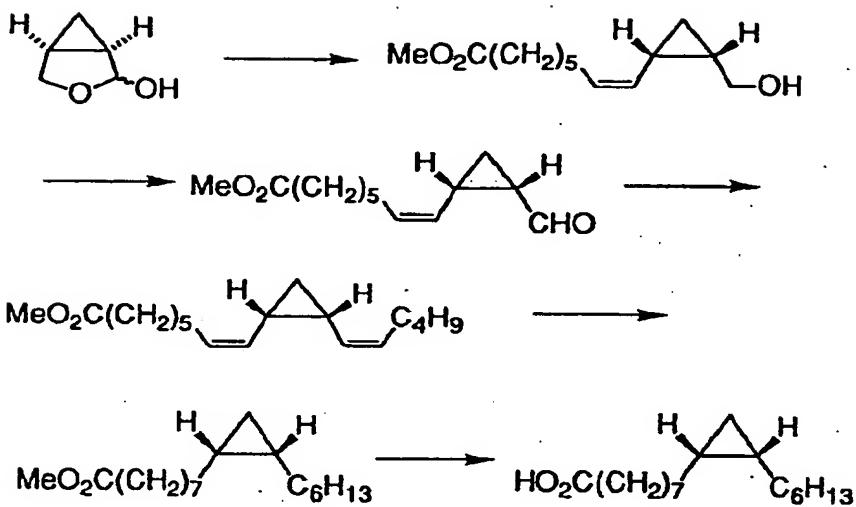
元素分析: (C₂₃H₄₂O₄)

計算値 C = 72.3%, H = 11.0%.

分析値 C = 72.4%, H = 11.1%.

【0059】参考例4

【化17】



【0060】参考例1と同様な方法で、(1R, 5S)-2-ヒドロキシ-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン(985.2mg、9.84mmol)と、臭化(6-カルボキシヘキシル)トリフェニルホスホニウム(5.33g、11.0mmol)から調製したイリドをジメチルスルホキシド中で反応させ、次いでジアゾメタンを作用させることにより、(9S, 10S)-11-ヒドロキシ-9, 10-メタノ-7-ウンデセン酸メチル(1.08g、4.80mmol、収率49%)を得た。

【0061】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : δ = 0.38 (1H, ddd, J = 5.0, 5.0, および 5.0Hz, シクロプロパン-CH₂)、1.02 (1H, ddd, J = 5.0, 8.2, および 8.2Hz, シクロプロパン-CH₂)、1.2-1.8 (8H, m, C(3)H₂, C(4)H₂, C(5)H₂, C(9)H₂, および C(10)H₂)、2.18 (2H, m, C(6)H₂)、2.32 (2H, t, J = 7.5Hz, C(2)H₂)、3.47 (1H, dd, J = 9.0 および 11.5Hz, C(11)H₂)、3.67 (3H, s, CO₂CH₃)、3.78 (1H, dd, J = 6.5 および 11.5Hz, C(11)H₂)、5.12 (1H, ddd, J = 1.0, 9.0, および 10.5Hz, C(8)H)、5.48 (1H, ddt, J = 0.5, 10.5, および 7.5Hz, C(7)H)。

【0062】上記の方法で合成した(9S, 10S)-11-ヒドロキシ-9, 10-メタノ-7-ウンデセン酸メチル(465.0mg、2.05mmol)を、参考例1と同様な方法でクロロクロム酸ビリジニウム(886.2mg、4.11mmol)、モレキュラーシーブス3A(300mg)、酢酸ナトリウム(100.9mg、1.23mmol)で酸化し、(9S, 10S)-10-ホルミル-9, 10-メタノ-7-デセン酸メチ

ル(344.0mg、1.41mmol、収率70%)を得た。

【0063】¹H-NMR(400MHz, C₆D₆) : δ = 0.77 (1H, ddd, J = 4.8, 4.8, および 8.0Hz, シクロプロパン-CH₂)、1.03 (1H, ddd, J = 4.8, 5.0, および 6.5Hz, シクロプロパン-CH₂)、1.08-1.95 (10H, m, C(3)H₂, C(4)H₂, C(5)H₂, C(6)H₂, C(9)H, および C(10)H)、2.13 (2H, t, J = 7.3Hz, C(2)H₂)、3.40 (3H, s, CO₂CH₃)、5.23 (1H, ddd, J = 1.5, 9.0, および 10.5Hz, C(8)H)、5.36 (1H, ddt, J = 0.5, 10.5, および 7.0Hz, C(7)H)、9.11 (1H, d, J = 5.0Hz, CHO)。

【0064】上記の方法で合成した(9S, 10S)-10-ホルミル-9, 10-メタノ-7-デセン酸メチル(340.0mg、1.41mmol)と臭化ベンチルトリフェニルホスホニウムから調製したホスホニウムイリドを参考例1と同様な方法で反応させ、(9S, 10R)-9, 10-メタノ-7, 11-ヘキサデカジエン酸メチル(290.4mg、1.04mmol、収率74%)を得た。IR, ¹H-NMRスペクトルは参考例1で得られた(9R, 10S)一体のそれと完全に一致した。

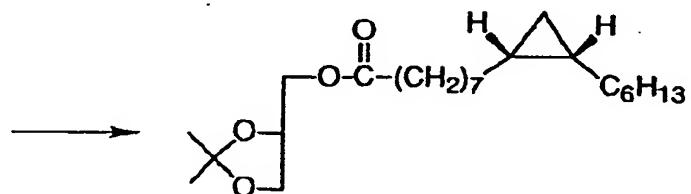
【0065】上記の方法で得られた(9S, 10R)-9, 10-メタノ-7, 11-ヘキサデカジエン酸メチル(290.0mg、1.04mmol)を参考例1と同様な方法でアゾジカルボン酸カリウム(5.0g、25.7mmol)、酢酸(46mL、77.2mmol)を作用させ、(9R, 10S)-9, 10-メタノ-ヘキサデカン酸メチル(280.0mg、0.99mmol、収率95%)を得た。IR, ¹H-NMRスペクトルは参考例1で得られた(9S, 10R)一体のそれと完全に

一致した。

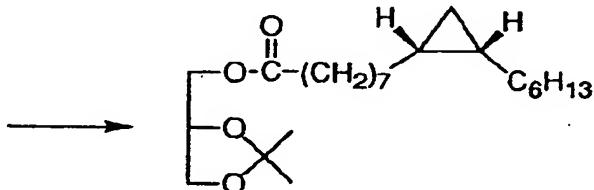
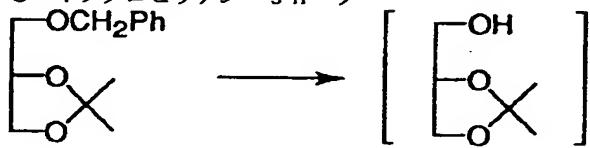
【0066】

$[\alpha]^{20} = -0.1^\circ$ ($c = 5.4$, CHCl_3).

【0067】 上記の方法で得られた (9R, 10S) -9, 10-メタノヘキサデカン酸メチル (280.0mg 、 0.99mmol) を 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (10mL)、テトラヒドロフラン (10mL) 中 80°C 下 4 時間攪拌し、(9R, 10S) -9, 10-メタ



【0069】 参考例 2 に従って $1-O$ -ベンジル- 2 , $3-O$ -イソプロピリデン- $s n$ -グリセロール (142.0mg 、 0.64mmol) から調製した粗 2 , $3-O$ -イソプロピリデン- $s n$ -グリセロール、参考例 4 の方法で合成した (9R, 10S) -9, 10-メタノヘキサデカン酸 (57.5mg 、 0.21mmol)、ジシクロヘキシカルボジイミド (44.2mg 、 0.22mmol)、ジメチルアミノピリジン (5.5mg 、 0.05mmol) を実施例 1 と同様な方法で反応させ、 $1-O$ -[(9R, 10S) -9, 10-メタノヘキサデカノイル] -2, 3-O-イソプロピリデン- $s n$ -グ



【0072】 参考例 2 と同様な方法で $3-O$ -ベンジル- 1 , $2-O$ -イソプロピリデン- $s n$ -グリセロール (158.0mg 、 0.71mmol) から調製した 1 , $2-O$ -イソプロピリデン- $s n$ -グリセロールを精製することなくジクロロメタンに溶解させた。この溶液にジシクロヘキシカルボジイミド (49.5mg 、 0.2

ノヘキサデカン酸 (265.7mg 、 0.99mmol 、収率 100%) を得た。IR、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは参考例 1 で得られた (9S, 10R) 一体のそれと完全に一致した。

【0068】実施例 3

【化 18】

リセロール (66.4mg 、 0.17mmol 、収率 81%) を得た。IR、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは参考例 5 で得られた $3-O$ -[(9S, 10R) -9, 10-メタノヘキサデカノイル] -1, 2-O-イソプロピリデン- $s n$ -グリセロールのそれと完全に一致した。

【0070】

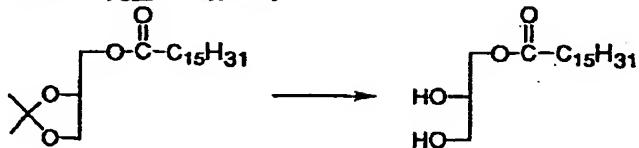
$[\alpha]^{20} = +2.6^\circ$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

【0071】実施例 4

【化 19】

4mmol)、ジメチルアミノピリジン (5.5mg 、 0.05mmol)、(9R, 10S) -9, 10-メタノヘキサデカン酸 (61.2mg 、 0.23mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。実施例 1 と同様な方法で後処理を行い、 $3-O$ -[(9R, 10S) -9, 10-メタノヘキサデカノイル] -1, 2-O-イソブ

ロピリデン-sn-グリセロール (67.3 mg、0.18 mmol、収率77%)を得た。IR、¹H-NMRスペクトルは1-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-2, 3-O-イソプロピリデン-sn-グリセロールのそれと完全に一致した。



【0075】1-O-ヘキサデカノイル-2, 3-O-イソプロピリデングリセロール (ラセミ体、3.70 g、1.0 mmol) とビリジニウムp-トルエンスルホネート (0.25 g、1 mmol) をメタノール (50 mL) に溶解させ、1.5時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を水 (200 mL) に加え、エーテルで3回抽出した。エーテル層はまとめて飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、1-O-ヘキサデカノイルグリセロール (ラセミ体、1.74 g、5.3 mmol、収率53%)を得た。

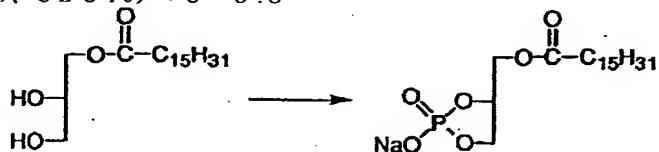
【0076】

mp. 63-64°C (エーテルより再結晶)

IR (KBr)

3360, 2919, 2851, 1736, 1182 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 0.8



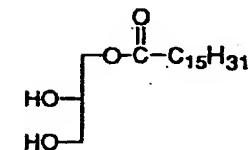
【0078】アルゴン雰囲気下、トリアゾール (8.4 mg、1.23 mmol) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解させ、0°C下オキシ塩化リン (38 μL、0.41 mmol)、トリエチルアミン (0.32 mL、1.9 mmol) を加え、さらに5分間攪拌し、ホスホリルトリストリアゾリドを調製した。上記反応溶液に0°C下、1-O-ヘキサデカノイルグリセロール (ラセミ体、126.0 mg、0.34 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) を加え、室温下20分攪拌した後、反応溶液を2%塩酸 (20 mL) に加え、エーテルで抽出した。エーテル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。別途、水素化ナトリウム (60%鉛油、13.6 mg、0.34 mmol) をペンタンで洗浄して鉛油を除き、エーテル (0.5 mL) に懸濁したものを上記エーテル溶液に加えた。蒸留水で抽出し、水溶液を凍結乾燥

【0073】

[α]_D²⁰ = -1.6° (c 1.2, CHCl₃).

【0074】参考例5

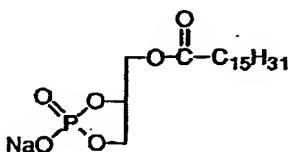
【化20】



8 (3H, t, J = 6.7 Hz, C (16') H₃)、
1.20-1.45 (24H, m, C (4') H₂、C (5') H₂、C (6') H₂、C (7') H₂、C (8') H₂、C (9') H₂、C (10') H₂、C (11') H₂、C (12') H₂、C (13') H₂、C (14') H₂、C (15') H₂)、1.58-1.67 (2H, m, C (3') H₂)、2.35 (2H, t, C (2') H₂)、2.48 (1H, br s, OH)、
3.60 (1H, dd, J = 5.5 および 11 Hz, C (3) H₂)、3.70 (1H, d, J = 11 Hz, C (3) H₂)、3.90-3.97 (1H, m, C (2) H)、4.15 (1H, dd, J = 6.1 および 11.7 Hz, C (1) H₂)、4.21 (1H, dd, J = 4.6 および 11.7 Hz, C (1) H₂).

【0077】実施例5

【化21】



することにより1-O-ヘキサデカノイルグリセロール2, 3-ホスフェートのナトリウム塩 (90.8 mg、0.22 mmol、収率64%) を微黄色粉末として得た。

【0079】

mp. 228-231°C (エーテルより再結晶)

IR (KBr)

2956, 2918, 2849, 1735, 1578, 1471, 1419, 1255, 1145, 800 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz, C (16') H₃)、
1.20-1.65 (26H, m, C (3') H₂、C (4') H₂、C (5') H₂、C (6') H₂、C (7') H₂、C (8') H₂、C (9') H₂、C (1

0') H₂、C(11') H₂、C(12') H₂、C
 (13') H₂、C(14') H₂、C(15')
 H₂)、2.34(2H, t, J=7.5 Hz, C
 (2') H₂)、3.92(1H, ddd, J=7.0,
 9.0、および 9.0 Hz, C(3) H₂)、4.16
 (1H, dd, J=6.0 および 12.0 Hz, C
 (1) H₂)、4.21(1H, dd, J=5.0 およ
 び 12.0 Hz, C(1) H₂)、4.22(1H, d
 dd, J=6.2、9.0、 および 12.8 Hz, C

(3) H₂)、4.54(1H, dddd, J=5.
 0、6.0、6.0、6.2、 および 7.0 Hz, C
 (2) H).

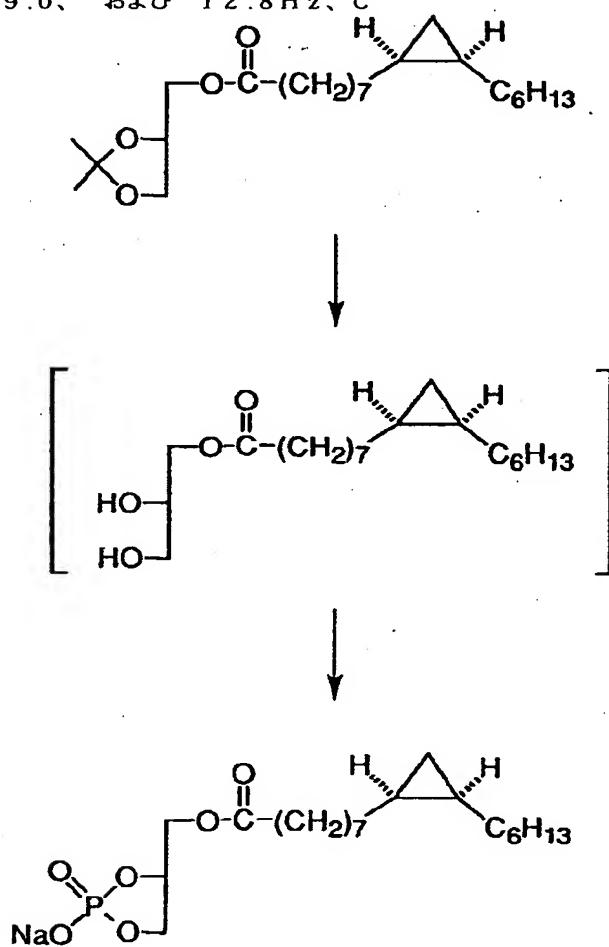
元素分析: (C₁₉H₃₆O₆NaP)

計算値 C=55.06%, H=8.75%.

分析値 C=54.81%, H=8.69%.

【0080】実施例6

【化22】



【0081】参考例1で合成した1-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-2, 3-O-イソプロピリデン-s n-グリセロール(6.5 mg, 0.17 mmol)を参考例5と同様な方法で、ビリジニウムp-トルエンスルホネート(10.0 mg, 0.04 mmol)とメタノール(10 mL)中で反応させ、粗1-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-s n-グリセロールを得た。このものは単離精製することなく次の反応に用いた。別途、実施例5と同様な方法で、テトラヒドロフラン(1 mL)中、トリアゾール(70.5 mg, 1.02 mmol)、オキシ塩化リン(30 μL, 0.34 mm

oL)、トリエチルアミン(0.5 mL, 3.6 mmol)からホスホリルトリリストリアゾリドを調製した。この反応溶液に、上記の粗1-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-s n-グリセロールのテトラヒドロフラン(2 mL)を加え、室温下20分攪拌し、環状リン酸化させた。反応溶液を2%塩酸(30 mL)に加え、エーテルで抽出した。エーテル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。別途、水素化ナトリウム(60%鉱油, 8 mg, 0.2 mmol)をペンタンで洗浄して鉱油を除き、エーテル(5 mL)に懸濁したものと上記エーテル溶液に加え、蒸留水で抽出した。エーテル層は減圧下濃縮し、シリカゲルクロマトグラフ

イー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、未反応の1-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-2, 3-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール(46.9mg, 0.12mmol)を回収した。抽出した水溶液は凍結乾燥し、得られた白色粉末をさらに分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=60:20:3)で精製し、1-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-sn-グリセロール2, 3-ホスフェートのナトリウム塩(19.8mg, 0.046mmol、収率27%、原料回収分を考慮すると収率97%)を得た。

【0082】IR(neat)

2926, 2854, 1731, 1602, 1400, 1235, 1210, 1120 cm⁻¹.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃/CD₃OD=3/1): δ=-0.33(1H, ddd, J=4.0, 4.0、および 4.0Hz, シクロプロパン-C H₂)、0.57(1H, ddd, J=4.0, 7.5、および 8.5Hz, シクロプロパン-CH₂)、0.64(2H, m, C(9')H および C(10')H)、0.89(3H, t, J=7.0Hz, C(16')H₃)、1.10-1.80(22H, m, C(3')H₂, C(4')H₂, C(5')H₂, C(6')H₂, C(7')H₂, C(8')H₂, C(11')H₂, C(12')H₂, C(13')H₂, C(14')H₂, C(15')H₂)、2.36(2H, t, J=7.5Hz, C(2')H₂)、3.97(1H, ddd, J=7.0, 9.0、および 9.0Hz, C(1)H₂)、4.20(1H, dd, J=5.0 および 12.0Hz, C(3)H₂)、4.25(1H, dd, J=6.0 および 12.0Hz, C(3)H₂)、4.28(1H, ddd, J=6.2, 9.0、および 12.8Hz, C(1)H₂)、4.59(1H, dddd, J=5.0, 6.0, 6.0, 6.2、および 7.0Hz, C(2)H).

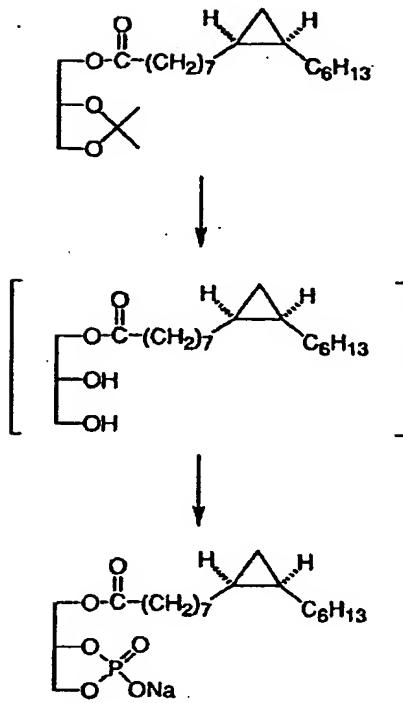
¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃/CD₃OD=3/1): δ=11.1, 14.2, 15.98, 16.0, 22.9, 25.1, 28.9, 29.0, 29.4, 29.6, 29.7, 30.4, 32.2, 34.2, 64.5, 66.1, 73.5, 174.3 ppm.

FAB-MS

m/z=449(M+Na⁺)、427(M+H⁺).

【0083】実施例7

【化23】



【0084】実施例2で合成した3-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-1, 2-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール(52.0mg, 0.14mmol)に参考例9と同様な方法で、ビリジニウムp-トルエンスルホネート(8.2mg, 0.03mmol)を作用させ、粗3-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-sn-グリセロールを得た。このものに、実施例5と同様な方法でトリアゾール(58.0mg, 0.84mmol)、オキシ塩化リン(20μL, 0.28mmol)、トリエチルアミン(0.4mL, 2.95mmol)から別途調製したホスホリルトリリストリアゾリドを作用させ環状リン酸化させた。実施例6と同様な方法により精製し、3-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-sn-グリセロール1, 2-ホスフェートのナトリウム塩(14.9mg, 0.035mmol、収率25%、回収した未反応の3-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル]-1, 2-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール(34.6mg, 0.09mmol)を考慮すると収率70%)を得た。

【0085】IR(neat)

2926, 2854, 1731, 1602, 1400, 1235, 1210, 1120 cm⁻¹.

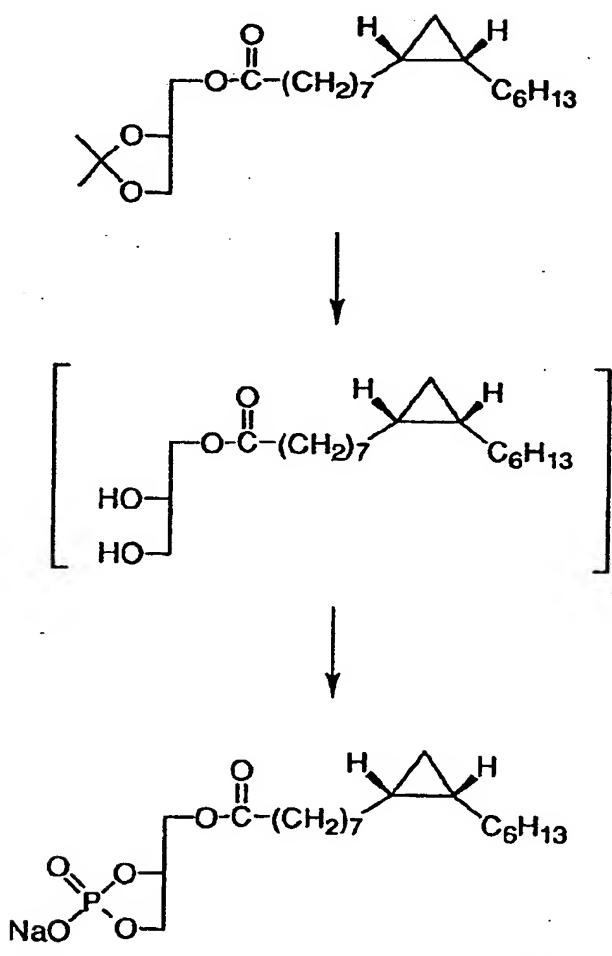
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃/CD₃OD=3/1): δ=-0.33(1H, ddd, J=4.0, 4.0、および 4.0Hz, シクロプロパン-C H₂)、0.57(1H, ddd, J=4.0, 7.5、および 8.5Hz, シクロプロパン-CH₂)

および 8.5 Hz、シクロプロパン-CH₂)、0.64 (2H, m, C(9')H および C(10')H)、0.89 (3H, t, J=7.0 Hz, C(16')H₃)、1.10-1.80 (22H, m, C(3')H₂, C(4')H₂, C(5')H₂, C(6')H₂, C(7')H₂, C(8')H₂, C(11')H₂, C(12')H₂, C(13')H₂, C(14')H₂, および C(15')H₂)、2.36 (2H, t, J=7.5 Hz, C(2')H₂)、3.97 (1H, dddd, J=7.0, 9.0, および 9.0 Hz, C(1)H₂)、4.20 (1H, dd, J=5.2 および 12.0 Hz, C(3)H₂)、4.26 (1H, dd, J=6.0 および 12.0 Hz, C(3)H₂)、4.28 (1H, dddd, J=6.2, 9.

0, および 12.5 Hz, C(1)H₂)、4.59 (1H, dddd, J=5.2, 6.0, 6.0, 6.2, および 7.0 Hz, C(2)H).
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃/CD₃OD=3/1) : δ = 11.1, 14.2, 15.98, 16.0, 22.9, 25.1, 28.9, 29.0, 29.4, 29.6, 29.7, 30.4, 32.2, 34.3, 64.5, 66.1, 73.5, 174.3 ppm.
FAB-MS
m/z = 449 (M+Na⁺), 427 (M+H⁺).

【0086】実施例8

【化24】



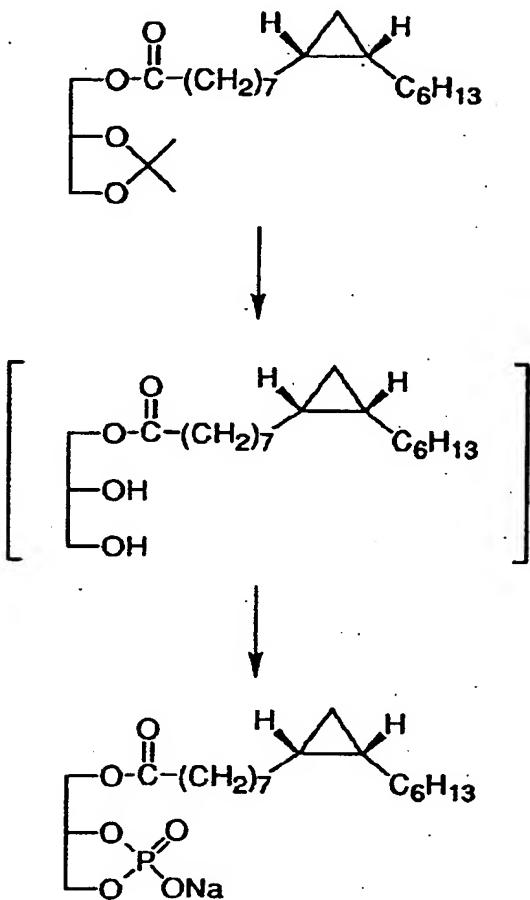
【0087】実施例3で合成した 1-O-[(9R, 10S)-9, 10-メタノヘキサデカノイル] -2, 3-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール (6.5.0 mg, 0.17 mmol) から実施例6と同様な方法により 1-O-[(9R, 10S)-9, 10-メタノヘキサデカノイル] -sn-グリセロール 2, 3-ホスフェートのナトリウム塩 (17.1 mg, 0.04 mmol)

1、収率23%、回収した未反応の 1-O-[(9R, 10S)-9, 10-メタノヘキサデカノイル] -2, 3-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール (3.4.6 mg, 0.09 mmol) を考慮すると収率50%)を得た。IR、¹H-NMRスペクトルは実施例7で得られた 3-O-[(9S, 10R)-9, 10-メタノヘキサデカノイル] -sn-グリセロール 1, 2-

ホスフェートのナトリウム塩のそれと完全に一致した。

【化25】

【0088】実施例9



【0089】実施例4で合成した3-O-[(9R, 1O S) -9, 1O -メタノヘキサデカノイル] -1, 2-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール (64.0 mg, 0.17 mmol) から実施例6と同様な方法により3-O-[(9R, 1O S) -9, 1O -メタノヘキサデカノイル] -sn-グリセロール 1, 2-ホスフェートのナトリウム塩 (19.0 mg, 0.045 mmol、收率26%、回収した未反応の3-O-[(9

R, 1O S) -9, 1O -メタノヘキサデカノイル] -1, 2-O-イソプロピリデン-sn-グリセロール (45.9 mg, 0.12 mmol) を考慮すると收率90%を得た。IR、¹H-NMRスペクトルは実施例6で得られた1-O-[(9S, 1O R) -9, 1O -メタノヘキサデカノイル] -sn-グリセロール 2, 3-ホスフェートのナトリウム塩のそれと完全に一致した。